

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

N°

40

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

André CORNET

Interne des Hôpitaux de Paris

du 31 Mars 1941 à Paris

ASTHME
et
TUBERCULOSE

Essais de tuberculinothérapie dans l'asthme

Président : M. LÉON BINET, Professeur

PARIS

Librairie Louis ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1941

ANNÉE 1941

N° _____

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PRÉSENTÉE PAR

André CORNET

Interne des Hôpitaux de Paris

né le 3 Mars 1911 à Paris

ASTHME et TUBERCULOSE

Essais de tuberculinothérapie dans l'asthme

Président : M. Léon BINET, Professeur

PARIS

Librairie LOUIS ARNETTE

2, rue Casimir-Delavigne

1941

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BÉNARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique Médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	TROISIÈRE.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N..
	HAZARD
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.
BEZANÇON (J.).	Hydrologie.
BONNET	Bactériologie.
BOULANGER ..	Chimie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BROUET	Pathologie médicale.
BULLIARD ...	Histologie.
CACHERA	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.
COSTE	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.
DELA RUE ...	Anatomie pathologique.
DELAY	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.).	Physique.
DESOILLE ...	Médecine légale.
DIGONNET ..	Obstétrique.
DOGNON	Physique.
FEVRE.....	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BREN- TANO.....	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD ...	Parasitologie.
GARCIN	Pathologie médicale.
M ^{re} GAUTHIER- VILLARS ...	Anatomie pathologique.
N... ..	Physiologie.
DE GENNES ..	Pathologie médicale.

MM.

GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ..	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL..	Obstétrique.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LENÈGRE	Pathologie médicale.
M ^{re} J. LEVY..	Pharmacologie.
MARCHAL ...	Pathologie médicale.
MÉNÉGAUX ..	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET ..	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PATEL	Pathologie chirurgicale.
PETIT-DUTAIL- LIS	Pathologie chirurgicale.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
SICARD	Pathologie chirurgicale.
SOULIE	Pathologie médicale.
SUREAU	Obstétrique.
TURPIN	Pathologie médicale.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
HEITZ-BOYER.	Pathologie chirurgicale.
HUGUENIN....	Anatomie pathologique.

MM.

LARDENNOIS.	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER ..	Obstétrique.
NEVEU- LEMAIRE ..	Parasitologie.
PIÉDELIEVRE.	Médecine légale.
VAUDESCAL ..	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale
BRULÉ.		BROCQ.	
CATHALA		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
CHEVALLIER		DE GAUDART	
DONZELOT.		D'ALLAINES.	
DUVOIR.		FEY.	
GASTINEL		LEVEUF.	
LAROCHE (G.).		MOULONGUET.	
LIAN.		MOURE.	
MOREAU		QUÉNU.	
SÉZARY.			
MM.			
ECALLE.	} Clinique obstétricale.		
METZGER.			
PORTES.			
VIGNES.			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
N.....	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MON FRERE

AUX MIENS ET A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

*Professeur de Physiologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Necker*

Qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse en témoignage de ma profonde reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR ANDRÉ JACQUELIN

Médecin de l'Hôpital Necker

*Qui m'a inspiré le sujet de ce travail et m'a
généreusement dispensé sa précieuse expérience.*

*Qu'il veuille trouver ici l'hommage de ma
respectueuse affection.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR LOUIS CAPETTE
Chirurgien de l'Hôpital Bichat

Hommage reconnaissant.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

EXTERNAT

1932 : DOCTEUR L. CAPETTE

1933 : DOCTEUR L. DAUSSET (*in memoriam*)

DOCTEUR H. JANET

, DOCTEUR ROBERT CLEMENT

1934 : PROFESSEUR A. CLERC

1935 : DOCTEUR Ph. PAGNIEZ.

EXTERNAT EN PREMIER

1936 : DOCTEUR F. LAYANI.

INTERNAT

1938 : DOCTEUR M. PINARD (*in memoriam*)

1939 : DOCTEUR ANDRÉ JACQUELIN

1940 : PROFESSEUR LÉON BINET.

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR L. BOIDIN

Médecin de l'hôpital Bichat

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ L. DE GENNES

Médecin de l'hôpital Lariboisière

MONSIEUR LE DOCTEUR A. PLICHET

Ancien Chef de clinique à la Faculté

MONSIEUR LE DOCTEUR F. JOLY

Chef de clinique à la Faculté

MONSIEUR LE DOCTEUR A. TURIAF

Chef de clinique à la Faculté

A MES CONFERENCIERS

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. COUVELAIRE

Chirurgien des Hôpitaux

MESSIEURS LES DOCTEURS ALAIN MOUCHET

et YVES-JACQUES LONGUET

Chirurgiens des Hôpitaux

MESSIEURS LES DOCTEURS J. VESLOT, R. FAUVERT,

F. SIGUIER

Chefs de clinique à la Faculté

A MES AMIS

LES DOCTEURS ALBERT POCOULE et PIERRE TANRET

INTRODUCTION

Au cours de notre passage dans son service, M. ANDRÉ JACQUELIN fit valoir à nos yeux deux notions cliniques importantes de la symptomatologie asthmatique, nous montrant d'une part, la ténacité, le caractère rebelle, récidivant des crises d'asthme, qui font souvent de cette affection, une infirmité accablant tout au long de son existence l'individu qu'elle frappe. Mais aussi le rôle du terrain sur lequel l'asthme vient se greffer. Les manifestations de la diathèse exsudative, les unes respiratoires : rhinorrhée, trachéo-bronchites, les autres cutanées, eczéma suintant, ou digestives, entéro-colites, sont dans la règle l'expression d'une véritable pathologie familiale.

Ce n'est pas seulement un individu, mais bien souvent toute une famille qui est touchée par cette pathologie, et l'enquête donne presque chaque fois la présomption de la tuberculose chez les ascendants ou les collatéraux.

Si certains sujets ont fait dans une même famille, une tuberculose plus ou moins évolutive, d'autres n'ont au contraire présenté que les troubles les plus dégradés d'une telle atteinte.

C'est par la suite que sont apparues les manifestations diverses de la diathèse, liées à l'hypersensibilité tuberculinique, à l'hyperallergie.

Dans le domaine clinique, il était tentant d'entreprendre chez ces malades une thérapeutique spécifique, désensibilisatrice.

Depuis la découverte célèbre de ROBERT KOCH, en 1890, la tuberculinothérapie a été appliquée avec des fortunes diverses dans les différentes formes de tuberculose. Peu utilisée en France, elle a conservé un certain prestige à l'étranger. Au cours de la période que nous avons passée à l'hôpital Necker aux côtés du Docteur ANDRÉ JACQUELIN nous avons pu suivre un certain nombre d'asthmatiques traités avec succès par la tuberculine. Dans les archives de la consultation et du service du Docteur ANDRÉ JACQUELIN nous avons dépouillé de nombreux dossiers d'asthme traité par les mêmes procédés.

Il nous a fallu faire un choix parmi ces dossiers et nous avons voulu retenir ceux qui nous ont paru les plus caractéristiques, tant par les manifestations cliniques présentées avant le traitement que par les réactions accusées au cours de ce traitement. Enfin, nous avons tenu à ne faire état que des observations de malades suivis pendant un temps suffisamment long, et les événements récents ne nous ont pas facilité la tâche. Si l'épreuve du temps n'est pas encore décisive, et en ce qui concerne l'asthme on ne saurait

être trop réservé, nous pouvons écrire que les succès ayant une durée prolongée, ont été extrêmement encourageants. Que le Docteur ANDRÉ JACQUELIN veuille bien trouver dans ce travail qu'il a inspiré l'hommage de notre reconnaissance et de notre profond attachement.

Au cours de cette étude, nous n'aurons en vue que l'asthme de l'adulte ou de l'adolescent. Nous pensons en effet que l'asthme du jeune enfant et notamment l'asthme du nourrisson relèvent de causes très différentes. La tuberculose ne paraît pas jouer de rôle dans sa pathogénie.

PLAN DE L'OUVRAGE

Dans une première partie :

- Nous étudierons les caractères particuliers de la tuberculose pulmonaire chez les asthmatiques et les modalités cliniques propres à l'asthme tuberculeux.
- Nous envisagerons ensuite les conceptions pathogéniques actuelles de l'asthme tuberculeux.

Dans une deuxième partie nous traiterons la tuberculinothérapie de l'asthme.

- La technique et les résultats des injections de tuberculine.
- la technique et les résultats des applications cutanées de tuberculine suivant la méthode de Ponndorf.
- la technique et les résultats de l'antigénothérapie tuberculeuse.

Au cours de ces différents chapitres, nous exposerons les observations des malades asthmatiques que nous avons suivis à la consultation de M. ANDRÉ JACQUELIN.

HISTORIQUE

Le terme d'asthme a désigné pendant fort longtemps toutes espèces d'accès dyspnéiques. Le premier essai de classification clinique est dû à LAENNEC qui, dans le traité de l'auscultation médiate distingue le catarrhe pituiteux et le catarrhe sec, et décrit les crachats perlés. Bientôt avec les recherches anatomo-physiologiques se dégage la notion d'asthme, névrose sécrétoire du poumon. L'unanimité s'est faite, avait écrit PARROT en 1867, pour considérer la dyspnée asthmatique comme due au spasme des muscles de Reissessen.

GERMAIN SÉE définit l'asthme, une maladie chronique composée d'une dyspnée intermittente, d'une exsudation bronchique, d'une lésion pulmonaire ou emphysème, et insiste sur le rôle du vague. BRISSAUD attribue au pneumogastrique le nervosisme des asthmatiques.

En effet, les découvertes retentissantes de CLAUDE BERNARD, PAUL BERT et après eux FRANÇOIS FRANCK montrent le rôle du pneumogastrique dans le déterminisme de la crise d'asthme.

La prédisposition de l'individu lui-même, l'arthritisme et la notion du terrain chez les asthmatiques sont bien mis en évidence par GUÉNEAU DE MUSSY, TROUSSEAU, DELTHIL, BOUCHARD. Les antécédents gouteux, l'uricémie, sont rapportés à l'arthristisme. Ce facteur joint à l'irritation du pneumogastrique, permet d'expliquer une partie de la pathologie asthmatique, et de décrire la diathèse neuro-arthritique.

Après les expériences de RICHET et PORTIER sur l'anaphylaxie, LANGLOIS en 1906, rapportant les travaux de DUNBAR sur l'asthme des foin, considère cette variété clinique de l'asthme comme un accident d'anaphylaxie.

En 1914, WIDAL, LERMOYEZ, ABRAMI, BRISSAUD et JOLTRAIN publient le cas célèbre d'un asthmatique devenu sensible à l'odeur des moutons, véritable accident d'anaphylaxie. WIDAL et ses collaborateurs posent ensuite la théorie du choc colloïdologique. BEZANÇON et DE JONG montrent l'intérêt de la recherche des éosinophiles dans le sang et l'expectoration des asthmatiques, et insistent sur la notion d'asthme intriqué. L'atteinte des voies aériennes supérieures, facteur d'asthme, est rapporté par LERMOYEZ.

A ces nombreux travaux il faut ajouter ceux d'EPPINGER et de HESS, de TINEL et SANTENOISE, sur le rôle respectif des systèmes para et orthosympathique, les études pharmacodynamiques de l'action du pneu-

mogastrique et du sympathique et notamment celles de M. LÉON BINET et ses élèves sur le broncho-spasme et la bronchodilatation, les travaux radiologiques d'E. SERGENT, les observations de WIDAL, ABRAMI, DE GENNES et de PASTEUR VALLERY-RADOT sur les asthmes liés à des troubles endocriniens.

En résumé, trois éléments d'après MONCORGÉ conditionnent la crise d'asthme : une intoxication ou infection, une sensibilité particulière du système nerveux, une excitation, cause occasionnelle.

Pourtant, s'il est possible de donner une définition clinique de l'asthme, il est bien difficile de lui assigner une place nosologique. Ainsi que l'ont montré de nombreux auteurs, on peut seulement décrire un syndrome asthmatique s'opposant à l'asthme, maladie autonome, notion que l'on ne saurait retenir aujourd'hui. Si la dyspnée constitue l'élément constant de la crise d'asthme, il faut bien reconnaître que ses modalités sont susceptibles de varier d'un malade à l'autre. La dyspnée peut affecter le type paroxystique mais elle peut être aussi permanente. L'expectoration n'est pas constante, lorsqu'elle apparaît, elle peut être muqueuse chez certains, mais chez d'autres muco-purulente. Les signes d'auscultation au cours de la crise sont eux-mêmes variables. L'étiologie chez un grand nombre de malades demeure fort obscure. Il est rare en effet, de retrouver chez un même sujet

tous les maillons de la chaîne classique : l'épine irritative, le déséquilibre vago sympathique et humoral, la cause déclenchante du choc colloïdodlasique.

La thérapeutique elle-même n'est pas suivie de succès constant d'un malade à l'autre, ni parfois chez un même individu. Dans l'ensemble, on peut dire que chez l'adulte, et presque uniquement chez lui, un élément est retrouvé avec une grande constance : l'épine respiratoire pulmonaire ou pleurale que met en évidence le cliché radiographique. Ainsi s'explique l'opinion de nombreux auteurs classiques qui avaient cru devoir donner une importance fondamentale à la tuberculose dans l'étiologie et la pathogénie de l'asthme.

Admis par les uns, formellement niés par les autres, les rapports de l'asthme et de la tuberculose ont été l'objet de controverses passionnées. Avant que le débat fût ouvert, bien des auteurs : TROUSSEAU, GERMAIN SÉE, PUJADE, PIÉRY avaient rapporté des cas d'asthme et de tuberculose dans une même famille, ou chez un même malade.

Toutefois, c'est LANDOUZY qui a affirmé de façon catégorique l'origine tuberculeuse de l'asthme; la tuberculose intervenant non seulement pour localiser sur l'appareil broncho-pulmonaire la crise anaphylactique, mais encore comme cause spécifiquement fixatrice, par décharge de poisons bacillaires.

La thèse opposée a été soutenue avec une égale énergie par PIDOUX, GUÉNEAU DE MUSSY, MONNERET, HENRI

ROGER. L'antagonisme absolu de l'asthme et de la tuberculose ne souffrant aucune discussion. Les adversaires de la pathogénie tuberculeuse de l'asthme faisaient valoir qu'il est exceptionnel d'observer la coexistence de lésions tuberculeuses évolutives et de crises d'asthme chez un même individu, et que d'autre part, lorsque tuberculose et asthme coexistent, il n'y a pas dans la majorité des cas association, mais balancement entre les poussées de tuberculose et les crises d'asthme.

BEZANÇON et DE JONG en faisant jouer à la sclérose pulmonaire le rôle d'une épine irritative préexistante, dans le déterminisme de l'asthme, n'ont admis qu'une partie de l'opinion de LANDOUZY sur les rapports de l'asthme et de la tuberculose. Cette affection, essentiellement la tuberculose fibreuse, devant être considérée comme un facteur d'asthme, important, mais de façon indirecte, seulement.

Les idées de LANDOUZY avaient cependant gardé d'ardents défenseurs, tant en France qu'à l'étranger.

A Paris, M. ANDRÉ JACQUELIN et ses élèves, puis CAUSSADE et AMSLER publiaient de nombreuses observations cliniques d'asthme chez des tuberculeux, ainsi qu'à Lyon, BONNAMOUR, DUQUAIRE, BOUYEYRON, COSNIER, AUGUSTE LUMIÈRE, tandis que ARLOING et ses collaborateurs recherchaient dans l'expérimentation sur l'animal, la vérification de cette pathogénie. Dans

le domaine thérapeutique de l'asthme, ces auteurs obtenaient d'heureux résultats, les uns par la tuberculinothérapie ou l'antigénothérapie, les autres par l'utilisation de vaccins antituberculeux.

En Suisse, BURNAND, DUDAN, CEVEY, fidèles à cette pathogénie, utilisaient avec succès la chrysothérapie, la climatothérapie, et la tuberculine dans le traitement de l'asthme. En même temps, dans de nombreuses publications étrangères, STORM VAN LEUWEN, LING, PIETROFORTE, JIMENEZ, DIAZ, EPSTEIN, CARRANZA, étudiaient les rapports de l'asthme et de la tuberculose.

M. ANDRÉ JACQUELIN, dans deux ouvrages « Directives en pratique médicale, terrains et tendances morbides » et « Tuberculoses atypiques », a développé longuement la clinique, la pathogénie, et la thérapeutique des manifestations allergiques tuberculeuses. Dans ses conclusions, il admet que l'asthme de l'adulte paraît présenter dans un grand nombre de cas les caractères d'un phénomène d'hyperallergie, justifiant ainsi les tentatives de tuberculinothérapie.

PREMIÈRE PARTIE

**LES RAPPORTS DE L'ASTHME
ET DE LA TUBERCULOSE**

1) Les manifestations de la tuberculose pulmonaire chez les asthmatiques

1° Asthme et tuberculose évolutive coexistent rarement

Les adversaires de LANDOUZY insistaient sur la rareté des crises d'asthme au cours de la tuberculose pulmonaire évolutive.

Il est bien certain que cette variété de tuberculose s'accompagne rarement de crises d'asthme. Toutefois, une telle association n'est nullement exceptionnelle. Dans certains cas, l'asthme a précédé le développement de la tuberculose pulmonaire avérée. Ce n'est qu'après plusieurs crises dyspnéiques qu'est survenu un fléchissement de la résistance du sujet, avec fièvre, toux, expectoration bacillifère et lésions radiologiques évidentes. Est-ce à dire que la tuberculose n'existait pas auparavant ? Il suffit de reprendre les nombreuses observations publiées à ce sujet pour se convaincre qu'il n'en est rien. Une communication particulièrement significative de MM. CAUSSADE et AMSLER relate l'évolution d'un asthme typique chez un sujet qui avait présenté, à 26 ans, une poussée de tuberculose pulmonaire. L'apparition de l'asthme avait été contemporaine de la guérison de la lésion. Seize années plus tard, une

bronchectasie survint, suivie, deux années après, d'une tuberculose évolutive et bilatérale. Fait notable, les crises d'asthme, bien qu'atténuées, persistaient, au cours d'un tel syndrome. Pour notre part, nous avons eu l'occasion de suivre, dans le service du docteur André JACQUELIN, à l'hôpital Necker, un asthmatique porteur d'une tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse, chez qui les crises dyspnéiques avaient persisté au cours du processus tuberculeux évolutif.

Il est important de souligner, à propos de ces malades, qu'il ne s'agissait nullement des causes habituelles de la dyspnée des bacillaires qu'il est banal d'observer au cours des épisodes granuleux pleuraux ou pulmonaires, ou au cours de la pneumonie ou de la broncho-pneumonie caséuses, ou, enfin, dans les épanchements pleuraux importants, ou lors d'une défaillance cardiaque.

2° La tuberculose pulmonaire chez les asthmatiques
est en règle pauci symptomatique

Infiniment plus fréquents sont les asthmes survenant après une atteinte modérée, voire même très fruste du poumon et de la plèvre. Depuis la communication de MM. BEZANÇON et DE JONG sur l'asthme et la sclérose pulmonaire, l'asthme intriqué, ces faits sont aujourd'hui admis par tous.

Il est certain que l'épine broncho-pulmonaire peut être liée à des causes très diverses, qu'il s'agisse du

reliquat d'une pneumopathie aiguë de l'enfance ou de l'adolescence ou d'un traumatisme thoracique, ou encore de rhino-trachéo-bronchites descendantes répétées, ou de syphilis bronchique acquise ou héréditaire. En dehors de ces cas, une atteinte pulmonaire même très discrète, doit-elle être rapportée de façon systématique à une origine tuberculeuse ? Il semble bien qu'il en soit ainsi dans la majorité des cas, et d'une façon schématique, on peut dire que l'asthme et la tuberculose fibreuse s'observent dans deux éventualités principales :

Tantôt, le malade avait présenté un foyer tuberculeux indiscutable. Après guérison, obtenue aisément, on a vu apparaître des crises d'asthme typiques. De tels faits sont extrêmement nombreux et ont été rapportés notamment dans les communications de A. JACQUELIN et ses collaborateurs, dans la thèse d'ALDUY et celle de S. ROTTÉE, celle de M. THOMAS.

Tantôt, au contraire, l'asthme survenu sur une lésion discrète longtemps bien tolérée, a fait discuter une atteinte tuberculeuse à l'origine de la sclérose. La bacilloscopie s'est systématiquement montrée négative ; seule l'évolution est venue révéler la nature de l'affection, lorsque sont apparues de la fièvre, une hémoptysie, l'expectoration bacillifère, avec une image caractéristique à la radiographie, comme ce fut le cas pour un malade de MM. SERGENT et R. KOURILSKY. Cette dernière variété est, il faut le re-

connaître, beaucoup moins fréquente que la précédente. Tout se passe, en effet, comme si les asthmatiques porteurs de lésions tuberculeuses mettaient en œuvre un processus de défense particulièrement efficace contre la dissémination du bacille de Koch, et, comme le faisaient remarquer F. BESANÇON et A. JACQUELIN, tuberculose pauci-bacillaire peu fébrile, non cachectisante, souvent hémoptoïque, car liée à des troubles vaso-moteurs très accusés.

Mais il s'en faut que la preuve de la nature tuberculeuse d'une épine pleurale ou pulmonaire soit toujours donnée par le laboratoire ou par le caractère évolutif des lésions. Doit-on pour cela rejeter le diagnostic de tuberculose pulmonaire ou pleurale chez les asthmatiques ? On sait qu'il peut exister des formes de tuberculose pulmonaire à expression clinique extrêmement fruste.

Nous rappellerons les nombreuses recherches sur les manifestations discrètes de la bacillose et plus particulièrement les travaux de MM. AMEUILLE et KUDELSKI sur les tuberculoses abortives. Les lésions en sont diverses et il peut s'agir dans certains cas du complexe ganglio-pulmonaire, reliquat de la primo-infection longtemps visible radiologiquement. Dans d'autres cas, ce sont des foyers pulmonaires distincts du complexe primaire, apparus plus ou moins longtemps après lui, sans traduction clinique, et sans retentissement apparent sur la santé de leur porteur.

Ces manifestations sont d'autant plus fréquentes, estiment MM. AMEUILLE et KUDELSKI, que l'on a affaire à des sujets plus âgés. •

De façon plus banale encore, la tuberculose peut donner lieu à des types cliniques variés d'infiltration péricentrale résolutive dont MM. BENDA et MOLLARD ont donné la description ; parfois, il s'agira de corticopleurite, de pleuro-pneumonie, de poussées bronchitiques prédominantes, toutes formes que l'on ne pourra rattacher à leur origine bacillaire que par l'étude minutieuse des antécédents personnels et familiaux, par un ensemble de constatations cliniques et radiologiques et par des explorations biologiques : la cuti-réaction et la tuberculine test. L'interrogatoire ne portera pas seulement sur les antécédents personnels du malade, mais aussi sur les antécédents familiaux. On ne saurait trop insister sur la fréquence avec laquelle on trouve la tuberculose chez les grands-parents ou les parents aux côtés desquels le sujet a passé une partie de son existence. De même, on explorera les antécédents collatéraux, la descendance parfois atteinte de bacillose, manifestations de petite tuberculose, pleurésie, de tuberculose ganglionnaire, chez un sujet asthmatique.

L'examen radiologique acquiert ainsi une importance capitale. Dans sa thèse inspirée par M. A. JACQUELIN, DECHAUME-MONTCHARMONT, après avoir dépouillé 500 observations et clichés radiographiques d'asthmatiques, estime que deux tiers des asthmes de

l'adulte s'accompagnent de lésions discrètes pleurales ou pulmonaires.

Tantôt, c'est une simple pachypleurite avec comblement du sinus costo-diaphragmatique ou projection de la scissure interlobaire, tantôt c'est une sclérose plus ou moins importante du parenchyme pulmonaire : sclérose rétractile, dissémination en grenaille, images réticulées sous-claviculaires, pour ne citer que les formes les plus légères. Ces dernières sont d'ailleurs la règle dans l'asthme tuberculeux. Les grosses lésions sont, au contraire, exceptionnelles.

L'examen clinique, l'exploration radiologique, seront utilement complétés par deux épreuves biologiques, cuti-réaction et tuberculine-test.

La cuti-réaction peut être négative, faiblement ou très fortement positive.

La négativité de la cuti-réaction conduirait en principe à admettre que le sujet est indemne de tuberculose. Mais des travaux nombreux ont montré que la cuti-réaction à la tuberculine pouvait être négative chez un sujet réagissant à l'intra-dermo-réaction.

La négativité de la cuti-réaction, enfin, n'est pas incompatible avec une persistance de l'immunité anti-tuberculeuse, comme l'ont montré des travaux récents de MM. AMEUILLE, SAENZ et CANETTI.

Mais il faut savoir que cuti et intra-dermo-réactions entraînent bien plus rarement une réaction fo-

cale que la tuberculine-test. C'est pour cette raison que nous préférons ce dernier procédé comme épreuve d'examen. La tuberculine-test, en effet, donne des renseignements extrêmement précieux, par la triple réaction qu'il est susceptible de provoquer : locale, générale et focale. La technique utilisée par M. A. JACQUELIN a été exposée dans son ouvrage sur les tuberculoses atypiques, et développée par S. ROTTÉE dans sa thèse inspirée par M. A. JACQUELIN. Nous empruntons à ces deux auteurs la description qu'ils en donnent :

« On utilisera une solution phéniquée de tuberculine
« au 1/1.000^e, on injectera un demi-milligramme de
« cette solution, par voie sous-cutanée. Si aucune
« réaction n'est apparue, trois jours plus tard, on pratique une deuxième injection d'un milligramme et
« au besoin après le même intervalle, une troisième
« injection de cinq milligrammes. Pendant l'épreuve,
« le malade est mis à un repos aussi complet que
« possible. Sa température notée plusieurs fois par
« jour, pour éviter de laisser méconnue une élévation thermique, même très fugace. Quand une cuti-
« réaction antérieure a révélé une hypersensibilité
« anormalement intense, on prend la précaution de
« substituer à cette technique habituelle, une injection
« initiale d'une dose plus faible : 1/10^e de milligramme, afin d'éviter une réaction excessive. »

La réaction tuberculinique apparaît plus ou moins précocement, mais en moyenne débute 12 à 24 heures

après l'injection. Au point d'injection, apparaît la réaction locale, marquée par de l'œdème, rougeur, chaleur et endolorissement de la région.

Des signes généraux peuvent accompagner les précédents, mais prennent une importance variable selon les cas. Certains sujets présentent une poussée fébrile à 39°. D'autres, au contraire, font un crochet thermique à peine marqué : 37°8-38°, pendant quelques heures.

Il est habituel de noter en même temps des courbatures, voire des manifestations arthralgiques franches, des manifestations exsudatives diverses, telles que eczéma suintant, des troubles digestifs : anorexie, nausées, parfois vomissements, pesanteurs de l'hypocondre droit, diarrhée, sur la signification desquels nous reviendrons.

La réaction focale, enfin, de beaucoup la plus intéressante, se traduit en l'espèce, par un bronchospasme ou une hypersécrétion bronchique.

Pour définir ces manifestations, M. A. JACQUELIN a proposé le terme de réactions syndromiques, parce qu'elles produisent ou exagèrent le syndrome initial. Nous envisagerons plus loin l'intérêt de ces phénomènes véritablement expérimentaux, et nous verrons quelles déductions on peut essayer de tirer, tant pathogéniques que thérapeutiques.

II) Les caractères de l'asthme tuberculeux

Si l'asthme peut revêtir les aspects les plus banaux, il est des cas où les manifestations cliniques qui l'accompagnent présentent des caractères assez particuliers, et pour M. A. JACQUELIN, ces manifestations comporteraient souvent un pronostic réservé, au moins du point de vue fonctionnel. Chez les malades que nous avons suivis, nous avons constaté une tendance des crises dyspnéiques à se répéter facilement pour aboutir souvent à l'état de mal asthmaticque.

Dans la thèse de son élève, KRAUSE et en collaboration avec JOLY, M. A. JACQUELIN a montré la répétition à une cadence sans cesse croissante, des crises paroxystiques.

Sans que se réalise toujours un tableau aussi sombre, il n'est pas rare de constater une dyspnée permanente avec recrudescence à l'effort. Le thorax dilaté pourrait en imposer pour un diagnostic d'emphysème, s'il ne venait se greffer des épisodes paroxystiques et si le malade n'était accessible à la thérapeutique étiologique que nous décrirons. Dans ces variétés, l'élément bronchique exsudatif est particulièrement intense. MM. A. JACQUELIN et TURIAF ont

noté la fréquence des phénomènes de catarrhe chez ces asthmatiques à antécédents respiratoires chargés, dont les clichés radiologiques apportent tant de renseignements. Ils ont insisté sur la fréquence des asthmes avec bronchorrhée puriforme aseptique. Par analogie avec certains eczémas suintants, ils ont proposé de dénommer ces formes cliniques « eczéma des bronches ».

Il est à noter que ces variétés cliniques succèdent parfois à un eczéma suintant cutané ou s'intriquent avec lui. Plusieurs de nos malades étaient porteurs de lésions cutanées d'eczéma, et la thérapeutique tuberculinique a eu souvent un heureux effet sur les deux manifestations.

On peut dire que dans l'ensemble, l'asthme chez les tuberculeux est particulièrement tenace, récidivant. Comme l'a fait observer M. A. JACQUELIN, c'est une véritable infirmité, que le malade traînera tout au long de son existence.

Ce caractère de chronicité fera penser à l'origine tuberculeuse de l'asthme.

L'absence de sensibilisation exogène, dans le déclenchement des crises est un autre argument à retenir. L'interrogatoire de ces malades, particulièrement instructif, apprendra l'inutilité de changements de résidence souvent multiples dans l'espoir d'éviter les crises. Bien plus, la période printanière, redoutée de nombreux asthmatiques, amène chez eux un soula-

gement, alors que l'humidité et le froid avaient habituellement aggravé leur état.

Cette sensibilité au froid et à l'humidité sera retenue pour une cure climatique. Ces malades seront favorablement influencés par un repos à la montagne sous un climat sec. Le séjour à la mer les incommodera au contraire. L'influence maritime, l'iode, seront à l'origine de poussées congestives.

Nous insistons donc sur l'absence de sensibilisation déterminée à une albuminurie hétérogène, et, par contre, sur les influences saisonnières et climatiques, car elles sont habituelles chez ces sujets.

La plupart de ces malades supportent peu les médications excitantes de l'ortho-sympathique. L'adrénaline, l'éphédrine ne donnent pas le soulagement attendu, mais causent des troubles divers, palpitations, angoisses, tachycardie, insomnie, comme s'il existait chez eux une instabilité simultanée du vague et du sympathique.

Il y a lieu de souligner qu'il s'agit le plus souvent de femmes, et que l'instabilité vago-sympathique paraît entretenue par une perturbation endocrinienne, où la thyroïde et l'ovaire jouent un rôle prépondérant. Le métabolisme basal est habituellement augmenté, et le réflexe oculo-cardiaque est inversé. Ces faits ont été bien étudiés par MM. A. JACQUELIN, JOLY, SOULIGNAC, et dans la thèse de SOULIGNAC inspirée par M. JACQUELIN.

A ces données principales, nous ajouterons que l'uricémie, les taux du cholestérol et du calcium sanguins sont le plus souvent peu modifiés, alors que l'on pourrait s'attendre à une perturbation importante de leurs chiffres.

III) Interprétations pathogéniques de l'asthme tuberculeux

Plus encore que dans les autres variétés d'asthme, l'épine irritative pleurale ou pulmonaire prend, dans l'asthme tuberculeux, une importance essentielle.

La riche vascularisation des zones atteintes joue un grand rôle dans son apparition : épine localisatrice qui s'associe aux lésions de névrite du pneumogastrique décrites par DUMAREST, puis par DANIELOPOLU. Comme dans les autres variétés d'asthme, la diathèse arthritique, le déficit hépatique, le déséquilibre endocrinien sont choses bien communes. Ces différents facteurs n'ont donc rien que de très banal. Connus depuis longtemps, admis par tous les auteurs, ils rentrent dans la pathogénie générale de l'asthme.

Par contre, il nous a paru intéressant de rechercher si l'asthme tuberculeux n'obéissait pas à des règles particulières, et si, pour tout dire, il n'existait pas, comme le pensait LANDOUZY, une sensibilisation aux toxines tuberculeuses ou au bacille de Koch lui-même, susceptible d'expliquer le déchaînement des accidents paroxystiques. La sensibilisation de l'asthmatique serait alors élective aux décharges toxini-

ques et prendrait le type clinique de la crise d'asthme par la mise en jeu de différents facteurs d'ordre local ou général, énumérés plus haut.

Dans cet ordre d'idées, différentes hypothèses ont été émises par de nombreux auteurs :

Certains ont incriminé la toxémie due aux produits de désintégration des corps bacillaires, lipides et protéines. La traduction clinique de cette toxémie serait le syndrome d'élimination bronchique et notamment la bronchite puriforme aseptique. D'autres auteurs ont souligné l'importance de la bacillémie, non dans sa forme septicémique de la granulie, mais sous la forme invisible de l'ultra-virus tuberculeux. Les travaux de CALMETTE, VALTIS, PAISSEAU et leurs collaborateurs expliqueraient les syndromes cliniques si divers de l'infection tuberculeuse : typho-bacillose, érythème noueux, rhumatisme tuberculeux. L'asthme tuberculeux obéirait au même mécanisme, et ne serait que l'expression d'une décharge du virus bacillaire.

On reprochera aisément à ces hypothèses pathogéniques de ne pas avoir fait leur preuve expérimentale. Pour séduisantes qu'elles soient, on ne saurait, certes, les accepter qu'avec les plus grandes réserves.

Par contre, il est un autre mécanisme, l'allergie, qui rend compte de façon beaucoup plus satisfaisante des différents accidents de l'asthme chez les tuberculeux. Des arguments cliniques et expérimentaux viennent étayer une telle hypothèse. En effet, si

l'on soumet un asthmatique tuberculeux à l'action de la tuberculine, on est surpris des réactions allergiques qu'il accuse. Comme l'écrit M. A. JACQUELIN, si les tuberculeux sont allergiques à quelque degré, les malades atteints de tuberculose atypique le sont à un degré presque toujours extrême. Ce sont des hyperallergiques.

Chez les asthmatiques dont l'épine respiratoire est de nature tuberculeuse, la réponse à l'épreuve tuberculinique est habituellement manifeste et présente tous les caractères des réactions hyperallergiques : brièveté de l'incubation, brusquerie de la réaction, caractère inflammatoire mais éphémère de cette réaction, retentissement à distance d'accidents généraux immédiats.

Les manifestations hyperallergiques, comme on l'a rappelé à propos de la cuti-réaction et du tuberculine-test, ont une triple expression : locale, focale et générale.

On admet que la réaction focale a pour conséquence une poussée congestive du foyer et une libération des substances toxiques bactériennes qu'il contient. La mise en liberté de ces toxines expliquerait, d'une part, le retentissement général, d'autre part, l'atteinte hépato-intestinale et les syndromes d'élimination si fréquemment associés.

Certains ont nié la spécificité de la tuberculine et ont fait valoir notamment la sensibilité très grande des tuberculeux, non pas seulement à la tuberculine,

mais encore à des substances protéiques des plus variées, comme le lait, la peptone, des corps bactériens en cuti-réactions.

On a fait remarquer également que la tuberculinothérapie était incapable d'augmenter les anti-corps dans le sérum.

A ces arguments, il est aisé de répondre que si la tuberculine ne peut, à elle seule, provoquer une sensibilisation, les tuberculeux seulement sont accessibles à la tuberculine. Point capital qui suffit à assurer la défense de la spécificité tuberculinique. Au surplus, la recherche de l'agglutination par séro-diagnostic se montre infiniment plus positive après qu'avant traitement à la tuberculine, de même que la déviation du complément, ordinairement très positive après tuberculinothérapie (CEVEY).

D'autres auteurs, tout en admettant la spécificité de la tuberculine, ont supposé que les réactions tuberculiniques traduisaient une sensibilisation élective aux protéines bacillaires. Autrement dit, allergie et anaphylaxie sont-elles identiques, et doivent-elles être confondues dans le mécanisme de l'immunité tuberculeuse ?

On a fait valoir certaines différences qui paraissent les opposer et on a insisté notamment sur les faits suivants :

— L'allergie s'établit peu à peu et se fortifie en vieillissant. L'état anaphylactique s'établit brusquement et persiste avec la même intensité.

— Le choc anaphylactique est immédiat. La réaction allergique apparaît après une incubation.

— La tuberculine, antigène déchainant, ne saurait être un antigène préparant.

— La gravité des accidents d'allergie est fonction de la dose d'antigène injectée.

Certes, ces différences ne sont pas absolues, et certains ont montré qu'il s'agissait peut-être de différence de degré dans les manifestations d'un même phénomène. Pour M. BORDET, il convient néanmoins de différencier allergie et anaphylaxie.

Dans un article écrit peu de temps avant sa mort, M. BESREDKA a repris tous les points sur lesquels on note quelques différences entre anaphylaxie et allergie. L'un des arguments les plus forts pour la dualité des phénomènes étant l'impossibilité d'utiliser la tuberculine comme antigène préparant, M. BESREDKA a montré qu'en effet, la substance sensibilisante était retenue dans le corps bacillaire lui-même. Mais qu'un tel fait n'était pas l'apanage de la tuberculose. On sait, depuis LANDSTEINER, que des dérivés de sérum perdent dans certaines conditions leur pouvoir sensibilisant, tout en conservant leur pouvoir déchainant. D'autre part, la désensibilisation de sujets et d'animaux tuberculeux par la tuberculine, permet d'atteindre des doses énormes de tuberculine ; cependant, comme l'immunité au choc anaphylactique, l'immunité anti-tuberculinique apparaît rapidement et dure relativement peu de temps. Dans les deux cas, on ne peut trouver d'anti-corps dans le sérum.

En outre, écrivait M. BESREDKA, si l'on soumet un lapin aux accidents anaphylactiques par voie intradermique ou musculaire, les accidents anaphylactiques sont comparables aux réactions du cobaye en puissance du phénomène de Koch. Ainsi M. BESREDKA en est venu à admettre l'identité du mécanisme du phénomène de Koch, et de la réaction tuberculinique, même expression de l'immunité cutanée-anaphylactique, propre aux cobayes tuberculisés. Cette immunité demeure localisée à la peau. Elle ne s'accompagne pas d'anti-corps dans le sang.

Une telle conception acquiert une valeur singulière. Loin de détruire les données classiques, elle vient éclairer le mécanisme de l'anaphylaxie dans l'asthme en expliquant la fréquence de la sensibilisation des asthmatiques à la tuberculine. Quoi qu'il en soit, une chose est sûre : l'allergie est une réaction de défense de l'organisme. Elle n'est pas toute l'immunité tuberculeuse, mais elle la renforce puissamment.

En conclusion, et ceci nous amène au point de vue pratique, la tuberculinothérapie agit par désensibilisation à doses croissantes. C'est une véritable mithridatisation. Il faut ajouter que la tuberculine est le remède des tuberculeux présentant un degré marqué d'allergie, et les asthmatiques tuberculeux rentrent habituellement dans cette catégorie.

Sans prétendre faire disparaître totalement la lésion tuberculeuse, nous pensons que la réaction focale allergique éliminatrice est importante pour en atténuer ou en supprimer les effets nocifs.

DEUXIÈME PARTIE

**ESSAIS DE DÉSENSIBILISATION
SPÉCIFIQUE**

LA TUBERCULINOTHERAPIE

1) Injections de tuberculine brute

Pour la plupart des auteurs, le choix de la tuberculine importe peu, l'activité des différentes variétés de tuberculine étant sensiblement la même ; on peut ainsi s'adresser soit à l'excellente tuberculine purifiée de l'Institut Pasteur, préparée par précipitation à alcool, soit à la tuberculine brute, tuberculine ancienne de Koch.

Nous ne pensons pas qu'il faille donner la préférence à un produit plutôt qu'à un autre. Mais pour obtenir des résultats comparables à ceux qu'avaient publiés les auteurs suisses, nous avons voulu nous placer, sur les conseils du docteur A. JACQUELIN, dans les mêmes conditions opératoires.

Nous avons utilisé la tuberculine de Koch, l'Alt. tuberkulin, préparée par les laboratoires Behring, en suivant les indications données par le professeur CEVEY, de Lausanne. Nous empruntons à l'ouvrage de M. André JACQUELIN, *Les tuberculoses atypiques*, la technique parfaitement réglée qu'il applique dans son service.

Les solutions de tuberculine se conservent d'autant moins longtemps qu'elles sont plus diluées : les solutions au dixième se conservent au frais, à l'abri de la lumière pendant deux ou trois semaines au maxi-

mum. Au centième, cinq à six jours seulement. Au millième, une journée. On préparera donc cette dernière au moment de l'utiliser. La tuberculine est diluée dans une solution de sérum physiologique à 7/1000 additionnée de 0,50 % d'acide phénique. L'injection de tuberculine sera faite par voie sous-cutanée à la face externe du bras, dans la région deltoïdienne ou antéro-externe de la cuisse. Il convient de changer chaque fois le point d'injection. On aura au préalable aseptisé la peau à l'éther et non à l'alcool. Il est commode d'utiliser pour ces injections une seringue bien calibrée, graduée au dixième et mieux au vingtième de centimètre cube.

Doses - Conduite de la cure

Les doses utilisées suivant les auteurs sont des plus variables. Certains conseillent pour le début du traitement des doses infinitésimales : 1/1.000.000^e de mmgr. ; d'autres, au contraire, utilisent des doses faibles : 1/1.000^e de mmgr., ou encore des doses relativement fortes.

En ce qui concerne l'asthme, toutes investigations cliniques, radiologiques, bactériologiques étant faites, on peut en principe utiliser des doses fortes. De même dans la progression, pour la conduite du traitement, si certains ne dépassent pas 1 ou 10 centigrammes, CEVEY, BRUHL atteignent en fin de traitement 1 et même 2 grammes de tuberculine pure.

Mais l'expérience, souligne M. ANDRÉ JACQUELIN,

prouvé que les résultats thérapeutiques ne sont pas en rapport étroit avec l'importance des doses mises en œuvre, et que, d'autre part, les malades ont, à l'égard de la médication, une aptitude réactionnelle très variable. Dans l'ensemble, les asthmatiques dont nous rapportons les observations ont supporté aisément des doses élevées de 60-80 centigrammes de tuberculine.

Encore, convient-il d'espacer judicieusement les injections et suivre très régulièrement le malade après chacune d'elles. Autrement dit, un tel traitement sera toujours précédé d'une recherche du « Tuberculine test », permettant d'apprécier la sensibilité du malade (voir plus haut).

Il est des sujets dont les réactions locale, focale, générale sont d'emblée très marquées. Il convient donc d'utiliser des doses beaucoup plus faibles en procédant de la façon suivante :

1/10 de milligramme pour la première dose, puis 3/10, 5/10, 8/10, 1 milligramme, 3 mmgr., 5 mmgr., 1 centigramme, 5 ctgr., 8 ctgr., et poursuivre jusqu'à 50 centigrammes au moins. On pourra, dans les premiers temps, faire deux injections par semaine. On atteindra donc, en deux mois environ, la dose de 8 à 10 centigrammes. On verra disparaître rapidement en quelques semaines, les réactions focale, locale et générale. Il est possible d'assister à leur retour, au cours du traitement. Elles s'atténuent en abaissant

légèrement la dose qui a produit de telles réactions. A partir des doses fortes, 10-20 centigrammes, on ne fera plus qu'une injection hebdomadaire. On ne dépassera pas 80 centigrammes à 1 gramme comme dose maxima.

Il semble important pour le maintien du succès thérapeutique, de prolonger le traitement pendant une durée suffisante, 5 à 6 mois au moins. Il convient, en outre, d'atteindre des doses élevées. Dans son ouvrage, *Pour guérir les tuberculeux*, le professeur CEVEY estime qu'un certain nombre de succès n'ont été temporaires que par une trop courte durée du traitement. Est-il nécessaire d'atteindre de si hautes doses, dira-t-on ? La tuberculinothérapie a un mécanisme complexe, où la désensibilisation par doses croissantes, la mithridatisation n'est pas négligeable. L'expérience a montré, en effet, que les doses très faibles sont souvent inopérantes.

Au surplus, il convient de souligner que cette thérapeutique ne saurait être appliquée systématiquement, avec une rigueur toute mathématique. Certains sujets réagissent très brutalement à la tuberculine, et ceci, dès la première injection. L'élévation progressive des doses étant suivie avec beaucoup de doigté.

Chez certains, il sera facile de pratiquer au préalable une cuti-réaction, dont l'efflorescence plus ou moins marquée, sera une indication précieuse de la sensibilité à la tuberculine.

Après une série d'injections sous-cutanées de tuberculine, on pourra utiliser une émulsion bacillaire

« Neu Tuberkulin », également injectable par voie sous-cutanée. On ne dépassera pas 10 centigrammes pour les premières doses. On atteindra 50 centigr. à la fin du traitement. Les premières doses seront espacées de quatre jours, on ne fera plus qu'une injection par semaine pour les fortes doses.

Nous avons appliqué la technique que nous venons de décrire, aux asthmatiques dont on lira les observations dans les chapitres qui viennent. Ces observations ont été rassemblées de la façon suivante :

— dans un premier groupe, il s'agit d'asthme survenu chez d'indiscutables tuberculeux antérieurement soignés en sanatorium ;

— dans un deuxième groupe, ces observations ont trait à des malades dont l'atteinte pulmonaire n'avait pas été rapportée à sa cause ou était restée méconnue. Cette atteinte n'en avait pas moins laissé après elle des séquelles radiologiques persistantes, pour ne citer que celles-ci.

— Nous avons ensuite réuni les observations d'asthme associé à des parentés morbides de la diathèse exsudative, que nous considérons comme des manifestations de tuberculose fruste.

— Enfin, dans les deux derniers groupes, on trouvera des observations de tuberculinothérapie dans l'asthme avec et sans réaction focale.

Nous nous proposons d'étudier ces différentes formes cliniques, et d'en tirer les déductions pathogéniques et les indications thérapeutiques qu'elles suggèrent.

OBSERVATIONS

PREMIER GROUPE

Asthme survenu chez d'anciens tuberculeux
à lésions faiblement évolutives

Il est des cas où l'on rapporte aisément l'asthme à une origine tuberculeuse : les antécédents personnels des sujets fournissent les éléments du diagnostic. On verra qu'il s'agissait ici en particulier, de malades soignés antérieurement en sanatorium pour tuberculose pulmonaire.

On a donné dans la première partie de ce travail, les caractéristiques de la tuberculose pulmonaire chez les asthmatiques : lésions modérées, faiblement évolutives. C'est à la faveur de leur guérison que l'asthme est apparu, conformément aux données habituelles.

Il y a lieu de souligner d'emblée l'intérêt de la radiographie pulmonaire systématique qui permettra d'apprécier l'importance de l'épine pulmonaire et surtout de poser les indications pour la conduite du traitement tuberculinique. Lorsque les lésions sont relativement modérées, ce qui est le cas chez la plupart, la tuberculine est sans danger et ne risque pas d'exa-

cerber une tuberculose par ailleurs peu évolutive. On s'entourera cependant de certaines précautions en faisant précéder le tuberculine-test d'une cuti-réaction et en n'injectant la tuberculine qu'à des doses minimales : un dixième ou un demi-milligramme au plus pour le début.

La triple réaction locale, générale, et surtout focale, est habituellement très marquée chez ces malades. Elle disparaît très rapidement dans la poursuite du traitement. On augmentera ainsi les doses avec prudence et sans que l'on puisse fixer de règle immuable, on peut dire que l'on ne dépassera pas 10 à 30 cgr. comme dose maxima. Le point le plus important peut-être est de donner au traitement une durée assez prolongée, 4 à 5 mois environ, pour obtenir une désensibilisation efficace.

OBSERVATION I. — *Amélioration de l'asthme
chez une tuberculeuse traitée antérieurement
en sanatorium*

CAS.. Madeleine. — Agée de 18 ans. Amenée à consulter le 11 mars 1938 pour des crises d'asthme apparues pour la première fois un an auparavant, alors que la malade était en traitement au sanatorium du Glandier pour tuberculose pulmonaire discrète du sommet gauche; les crises se sont répétées par la suite, à un mois d'intervalle, augmentant chaque fois d'intensité, s'exagérant en hiver et en période humide.
coryza spasmodique. Enfin la malade est sensible au Il existe des équivalents de l'asthme sous forme de

poisson, aux œufs et aux fraises qui provoquent de l'urticaire.

Antécédents personnels : Coqueluche à 6 mois, diphthérie, rougeole à 7 ans.

Troubles menstruels : Règles très espacées, peu abondantes, recrudescence de l'asthme au moment des règles.

Antécédents familiaux : Grand-mère tuberculeuse, grand-père présentant des poussées d'urticaire très intense.

Au mois de février 1938, un traitement de crisalbine et gluconate de calcium a été bien supporté.

A l'examen clinique : respiration légèrement diminuée au sommet gauche, pas de bruits adventices, T.A. 11 1/2-7, cœur normal, foie de volume normal, sensibilité sous-hépatique, acrocyanose intense, renforcée au moment des crises, cuti-réaction positive, radiographie pulmonaire : sclérose du sommet gauche (région apicale et sous-claviculaire).

Le tuberculine-test, fait le 15 mars 1939 avec 1 milligramme de tuberculine déclanche une *réaction générale* avec T. 38°2, une *réaction locale* importante et une *réaction focale* très intense marquée par 2 crises d'asthme qui ont nécessité à chaque fois une injection d'évatmine.

Le 23 mars 1939, on injecte 1/10 de milligramme :

— pas de réaction générale;

— forte réaction focale; crises d'asthme ne cédant qu'à l'évatmine et à la spasmalgine; cette crise a coïncidé avec la date d'apparition des règles.

Le 8 avril 1939 : 2/10 de milligramme : aucune réaction.

On augmente ainsi progressivement les doses à raison d'une injection par semaine et la malade est traitée

régulièrement jusqu'au mois de septembre 1939. Les crises ont totalement disparu depuis le mois de mai, les doses sont restées minimales puisque l'on n'a pas dépassé 6 centigrammes de tuberculine comme dose maxima. L'état général est demeuré stationnaire, le poids étant de 46 kilogs pendant le traitement. Les crises ont reparu en octobre pour se répéter à partir de décembre. Il faut compter *environ une ou deux fortes crises* dyspnéiques de 24 à 48 heures chaque mois. Malgré plusieurs rhino-bronchites l'état général est *resté satisfaisant*. Examinée à nouveau en avril 1940, cette malade avait gardé un bon état général. Au cours de l'hiver, elle avait présenté plusieurs bronchites, et de décembre à février, avait eu de petites crises d'asthme presque chaque jour. Elle désirait reprendre le traitement qui lui avait donné une amélioration importante et prolongée.

OBSERVATION II. — *Asthme après tuberculose pulmonaire. Amélioration très importante*

Mme ROU... Marguerite. — Agée de 37 ans, consulte, le 18 mai 1938, au dispensaire Léon-Bourgeois, à l'hôpital Laennec, pour des crises d'asthme ayant débuté en 1931.

Depuis l'âge de 19 ans, chaque hiver, la malade présente des rhino-trachéo-bronchites.

Traitée en 1927 au sanatorium de Bligny, pendant huit mois, pour tuberculose pulmonaire.

La première crise d'asthme est survenue en 1931 et a duré huit jours ; la deuxième crise n'est apparue qu'en 1937, toutefois il existait depuis longtemps de la dyspnée d'effort.

Antécédents familiaux : père décédé de tuberculose pulmonaire, mère bien portante.

L'examen rhino-pharyngé décèle une légère ethmoïdite droite.

A la radiographie pulmonaire, on note une accentuation des hiles, quelques traînées fibreuses intercléidohilaires droites ; à gauche, plusieurs nodules calcifiés. On ne trouve pas d'éosinophiles dans les crachats, ni de bacilles de Koch ; flore microbienne variée.

Dans la formule sanguine : 3 % d'éosinophiles, 6.000 leucocytes ; la cuti-réaction est fortement positive. Traitée par la crisalbine et le calcium en injections intra-veineuses, la malade est améliorée, mais il persiste encore un certain degré d'essoufflement.

On décide, le 20 juillet 1938, la tuberculinothérapie.

Le 23-7-38, un demi-milligramme de tuberculine : grosse réaction locale, absence de réactions focale et générale.

Le 26-7-38, un milligramme : essoufflement, réaction focale, fatigue, réaction générale.

Le 29-7-38, 1,5 milligramme : faible réaction locale.

On augmente ainsi progressivement les doses, et l'on atteint, en fin de traitement, le 14 février 1939, 50 centigrammes de tuberculine.

Pendant les 7 mois qu'a duré la tuberculinothérapie, on n'a noté aucune crise d'asthme. L'amélioration s'est maintenue de façon constante. Toutefois, il faut signaler la persistance d'une certaine gêne respiratoire d'ailleurs modérée, mais sans aucun phénomène paroxystique.

En résumé : crises d'asthme chez une ancienne tuberculeuse améliorées d'abord par la chrysothérapie. Amélioration maintenue par la tuberculinothérapie.

DEUXIEME GROUPE

Asthme et séquelles radiographiques de tuberculose abortive

L'atteinte pulmonaire tuberculeuse, évidente chez certains comme on vient de le voir, est habituellement beaucoup plus minime et ne peut être dépistée que par toute une série d'examens, dont on a déjà souligné l'importance aux rapports de l'asthme et de la tuberculose.

Dans ces formes frustes, on insistera d'abord sur la recherche des antécédents personnels que révèlent certains épisodes tels que pleurésie séro-fibrineuse, adénopathie cervicale dans l'enfance, cicatrices d'écrouelles, traduisant l'infection bacillaire. Celle-ci pour des raisons qui peuvent tenir au terrain particulièrement résistant, ou à une contagion discrète, est demeurée atténuée, exerçant ainsi une sorte de prémunition conforme aux lois de Marfan (tout au moins pour les tuberculoses ganglionnaires fistulisées).

Mais à côté de ces manifestations, il est des cas encore plus nombreux, où des épisodes étiquetés : congestions pulmonaires ou bronchites, ou encore une fièvre légère mais continue sans localisation décelable, prennent leur signification à la faveur d'une enquête familiale et de l'exploration radiologique.

Les antécédents familiaux sont souvent grevés de bacillose. On en trouvera des exemples multiples dans les observations suivantes.

La radiographie renforcera le diagnostic, mais que l'on ne s'attende pas à trouver d'importantes lésions, que ces malades ne sauraient présenter.

C'est tantôt une atteinte apicale caractérisée par un voile plus ou moins opaque, ou des tractus accusés de la région sous-claviculaire, intercléido-hilaire ou une scissure visible ou un reliquat du complexe primaire. Dans ces formes cliniques, le traitement tuberculinique peut être progressif et atteindre des doses élevées. On l'appliquera donc tel que nous en avons donné la technique, de façon à atteindre comme dose maxima 50, 60 cgr., voire même 1 gr. de tuberculine brute.

OBSERVATION III. *Asthme et séquelles radiologiques.*

Elément endocrinien surajouté.

Amélioration par la tuberculinothérapie

Mme S... R. — Agée de 36 ans, consulte, le 6 juillet 1938, pour un asthme dont le début remonte à 1925, après une grossesse. Les crises, très espacées à cette époque, se reproduisent actuellement tous les mois et durent 4 à 5 jours.

Depuis plusieurs semaines, l'oppression persiste de façon continue, entre les crises. Celles-ci surviennent peu de temps avant les règles, et s'accompagnent d'expectoration, ne contenant pas d'éosinophiles.

Par contre, l'éosinophilie sanguine est à 3 %.

La malade a utilisé successivement l'évatmine, le sérum de Heckel, l'atropine et l'éphédrine. Ce dernier médicament est en général efficace, mais entraîne une nervosité excessive.

Dans les antécédents, on relève de nombreuses bronchites depuis l'âge de 11 ans. En 1930, bronchopneumonie qui aurait été traitée deux mois et demi à l'hôpital Saint-Antoine. Appendicectomie, en 1936. Enfin, la malade signale de fréquentes crises d'urticaire.

Une radiographie, tirée le 21 juin 1938, montre aux deux sommets, quelques taches cotonneuses et une calcification importante dans le champ gauche à sa partie moyenne. Trois injections de crisalbine amènent une amélioration nette faisant céder la dyspnée continue, mais sans effet sur la crise elle-même, qui s'est reproduite.

On commence la tuberculinothérapie le 19 nov. 1938, avec un demi-milligramme : réaction locale et générale, pas de réaction focale.

22-11-38, 2/3 milligramme.

26-11-38, 1 mg. 5 : absence de réaction, amélioration de la dyspnée.

6-12-38, 3 milligrammes : la malade n'a plus de crises ; la dyspnée permanente s'est atténuée.

13-12-38, 3 milligrammes.

31-12-38, 6 milligrammes : on assiste ainsi avec le développement du traitement à la disparition complète des phénomènes asthmatiques et, malgré un épisode grippal survenu le 24 mars 1939, la malade n'a pas présenté de nouvelles crises.

Le 4 avril 1939 : 2 cgr. 7.

Le 15 avril 1939 : 3 cgr. 2.

On continue le traitement jusqu'au 20 mai, où la malade reçoit 5 cgr. Il n'existe, à cette époque, ni crise dyspnéique, ni oppression permanente. Ces phénomènes ont disparu depuis le début du traitement.

En résumé : asthme chez une malade ayant présenté des épisodes bronchiques et pulmonaires à répétition avec des manifestations radiographiques très discrètes de tuberculose. Élément endocrinien vraisemblablement surajouté. Amélioration considérable par la tuberculine. Examinée de nouveau en avril 1940, la malade avait présenté, depuis septembre 1939, trois crises, dans l'espace de huit mois. Celles-ci avaient été beaucoup moins fortes qu'auparavant. L'état général est satisfaisant.

OBSERVATION IV. — *Asthme et séquelles radiologiques importantes d'une atteinte pulmonaire tuberculeuse.*

Forte réaction focale à la tuberculine. Amélioration importante

M. M... Max, âgé de 15 ans et demi, est adressé à la consultation pour des crises d'asthme de longue durée : deux à trois jours. Asthme sec, ne s'accompagnant que rarement d'expectoration, très discrète, blanchâtre, à la fin des crises. D'abord espacées de deux semaines à leur début, en février 1937, celles-ci se sont répétées plus fréquemment. On observe, en moyenne, une crise par semaine, crises souvent marquées en hiver et en période humide.

La radiographie pulmonaire montre des hiles très opaques et étalés, des calcifications nombreuses disséminées dans les deux champs, pachypleurite apicale bilatérale. *Antécédents personnels :* le malade a présenté, à l'âge

de huit ans, une bronchite grave ; bronchites répétées par la suite ; sujet au coryza et aux trachéobronchites, en hiver ; migraines peu fréquentes.

Antécédents familiaux : Grand-père maternel asthmatique ; père décédé à 41 ans de tuberculose pulmonaire. Le 29 avril 1939, le malade reçoit un demi-milligramme de tuberculine.

Le 2 mai 1939, 1 mmgr. déclenche une réaction focale : crise de dyspnée nocturne.

2 mmgr. le 9 mai : pas de crise, ni de réaction générale.

3 mmgr. 5 le 13 mai.

6 mmgr. le 16 mai.

9 mmgr. le 20 mai.

2 cgr. le 23 mai.

3 cgr. le 27 mai : aucune crise pendant toute cette période.

5 cgr. le 30 mai : petite crise d'asthme après l'injection.

7 cgr. le 3 juin.

8 cgr. 5 le 6 juin.

10 cgr. le 10 juin : réaction locale sans réaction générale.

15 cgr. le 13 juin : pas de crise ; coryza.

20 cgr. le 20 juin.

30 cgr. le 24 juin : pas de crise, coryza léger mais persistant.

40 cgr. le 27 juin.

Le 3 juillet, on interrompt le traitement. Depuis la fin d'avril, on a noté une seule crise d'asthme, alors qu'auparavant leur rythme était hebdomadaire. En même temps, l'état général s'est amélioré et le poids est passé de 54 kgr. 700 à 55 kgr. 900. Les crises ont reparu dès octobre 1939, beaucoup moins intenses, elles sont maintenant moins espacées.

En résumé : Asthme chez un adolescent dont les antécédents familiaux étaient chargés :

Père décédé de tuberculose pulmonaire, lui-même porteur de séquelles visibles radiologiquement. Grosse amélioration par la tuberculinothérapie.

Les crises ont reparu le 1^{er} octobre 1939, mais ont été beaucoup plus espacées et ont diminué d'intensité. L'état général est satisfaisant, le malade dit avoir passé l'hiver 1939-1940 dans de bonnes conditions.

OBSERVATION V. — *Asthme avec séquelles radiologiques importantes. Grosse réaction générale à la tuberculine. Amélioration importante*

M. S... Louis, âgé de 38 ans, mécanicien, est adressé le 22 février 1939 à la consultation du service, par son médecin traitant. Il se plaint d'un asthme datant de l'enfance, et dont les crises quotidiennes sont greffées sur une dyspnée continue apparue depuis 6 mois. Ces crises s'accompagnent d'une expectoration peu abondante, muqueuse ou muco-purulente. La première crise d'asthme a succédé à une bronchite, et les crises suivantes se sont répétées tous les mois ; aggravation notable depuis un an.

Antécédents personnels : eczéma à l'âge de 8 ans ; bronchite dans l'enfance ; congestion pulmonaire à 34 ans.

Antécédents familiaux : Mere décédée à 40 ans, après une pleurésie.

À l'examen : Léger hippocratisme des doigts ; acrocyanose ; cuti-réaction très positive. La radiographie pulmonaire montre un hile droit très opaque et étalé, mais surtout une sclérose importante avec grosses traînées fibreuses sous-claviculaires, taches floues des deux

régions apicales, cul-de-sac costo-diaphragmatique droit totalement comblé, ombres costales horizontales avec élargissement de la partie basse du thorax.

On commence, dès le début de mars 1939, la tuberculinothérapie sans obtenir de résultats appréciables jusque fin avril 1939.

On note, au contraire, le 15 avril 1940, que l'injection de 6 mmgr. 3 de tuberculine détermine une oppression permanente.

1 cgr. le 29-4-39 : diminution notable de l'oppression.

1 cgr. 5 le 6-5-39.

3 cgr. le 13-5-39 : le malade n'a plus de crise, mais présente du coryza.

5 cgr. le 26-5-39 : poussée fébrile à 38° le soir de l'injection ; disparition du coryza ; oppression nocturne minime dans les 48 heures qui suivent.

7 cgr. le 27-5-39.

7 cgr. le 3-6-39.

8 cgr. le 12-6-39 : léger coryza sans dyspnée.

10 cgr. le 17-6-39.

20 cgr. le 24-6-39 : fièvre à 38° le soir de l'injection ; le malade n'a présenté aucune crise d'asthme depuis avril 1939.

30 cgr. le 1^{er} juillet.

35 cgr. le 9 juillet.

40 cgr. le 15 juillet.

35 cgr. le 22 juillet.

35 cgr. le 29 juillet.

Puis 40 cgr. le 5 août, 45 cgr. le 12 août et 40 cgr. le 19 août.

On note, à chaque injection, une réaction fébrile à 38°. Le malade cesse le traitement le 2 septembre 1939. L'état général est resté satisfaisant.

En résumé : asthme sévère avec crises subintrantes depuis 6 mois chez un scléreux pulmonaire, avec grosses séquelles radiologiques. Disparition des crises pendant 7 mois de tuberculinothérapie.

Le 1^{er} mai 1940 : état général satisfaisant ; n'a plus de crises de dyspnée paroxystique, mais légère oppression permanente ; a pu continuer à travailler comme mécanicien dans une usine d'aviation.

Les crises ont fait cependant leur réapparition ; toutefois elles ont été beaucoup plus courtes et bien moins violentes. L'état général est demeuré satisfaisant. Le malade n'a pas refait de poussées fébriles et n'a pas maigri, malgré une bronchite contractée pendant l'hiver 1939-1940.

OBSERVATION VI. — *Asthme et tuberculose familiale*

Mme DEL... Madeleine, âgée de 40 ans, vient consulter, le 15 juin 1938, présentant depuis juillet 1937 des crises de dyspnée paroxystique avec toux spasmodique, crises nocturnes se reproduisant chaque nuit. D'abord sans expectoration et de courte durée au début, 1/4 d'heure environ, ces crises s'accompagnent, depuis l'hiver 1937-1938, d'expectoration muco-purulente et durent longtemps : une heure environ ; cèdent facilement à l'évamine. L'état général a décliné et la malade dit avoir maigri de 15 kgs depuis un an.

Antécédents personnels : sinusites à répétition, angines et coryzas en hiver.

Antécédents familiaux : père et mère décédés de tuberculose pulmonaire, trois frères décédés de tuberculose pulmonaire ; mariée ; une fille de 16 ans bien portante.

L'examen du rhino-pharynx montre une obstruction nasale importante ; déviation de cloison vers la gauche et hypertrophie du cornet inférieur droit.

A signaler une augmentation du M. Basal de 7 %.

La formule sanguine décèle une éosinophilie à 11 %, les crachats contiennent des éosinophiles, quelques pneumocoques et bacilles gram négatif.

A la radiographie pulmonaire : hile droit très chargé ; petites calcifications nombreuses dans le champ pulmonaire droit ; à gauche, volumineuse calcification sous-claviculaire, accentuation des ombres bronchiques à ce niveau.

Après 12 injections de crisalbine à raison d'une injection par semaine, ces crises ont totalement disparu, et la guérison persiste jusqu'au début d'octobre. A ce moment, réapparition de l'asthme.

On conseille la tuberculinothérapie commencée en novembre 1938, et l'application d'un cautère.

Les doses de tuberculine utilisées à ce moment sont relativement minimales :

Le 2 mars : 2 cgr.

Le 4 mars : 2 cgr. 3. L'état général est très bon ; il n'y a aucune réaction focale, locale, ni générale.

En augmentant progressivement les doses, on atteint 20 cgr. de tuberculine, le 20 mai ; depuis la fin d'octobre, la malade n'a eu aucune crise d'asthme.

Le 10 juin : apparition d'une crise dyspnéique avec toux sans expectoration. On injecte 25 cgr. de tuberculine qui provoquent une assez forte réaction locale et générale, mais pas de réaction focale.

Le 17 juin : 25 cgr. Les crises ont de nouveau disparu.

En résumé, asthme typique avec éosinophilie sanguine importante et éosinophiles dans les crachats, chez une tuberculeuse dont les manifestations parenchymateuses ont toujours été discrètes et ne sont plus décelables que radiologiquement.

L'entourage de la malade a été très sévèrement atteint par la tuberculose pulmonaire, puisque cinq membres de cette famille en sont décédés. Succès de la tuberculinothérapie ayant donné non seulement une amélioration de l'asthme, qui a peu à peu disparu, mais encore une amélioration d'ordre général, la malade ayant repris du poids et un état physique satisfaisant. Après un an d'interruption du traitement, on note, en mai 1940, quelques rares crises très brèves (5 minutes) très espacées. L'état général est resté bon. Augmentation de poids de 6 kgs.

OBSERVATION VII. — *Asthme et séquelles radiologiques pulmonaires. Importance de la réaction focale.*

Amélioration considérable par la tuberculinothérapie

Mme L... Eugénie, âgée de 46 ans, sans profession, est adressée, le 28 décembre 1938, à la consultation du service, pour un asthme tenace, intense, dont le début remonte au mois de septembre de la même année. Depuis juin 1937, la malade présentait un coryza spasmodique ne cédant qu'à l'éphédrine.

Les crises d'asthme surviennent chaque nuit : asthme sec. De plus, il est habituel de voir survenir deux crises en une journée. Dans les antécédents personnels, on relève une mastoïdite en 1918, un épisode pleuro-pulmonaire aigu en 1926, dont la convalescence a été pénible. Depuis cette date, la malade a dû passer chaque

hiver à Nice ; encore a-t-elle présenté chaque année une congestion pulmonaire.

La radiographie pulmonaire montre plusieurs gros nodules calcifiés dans le champ pulmonaire gauche ; une accentuation broncho-vasculaire de ce côté.

Tenant compte des antécédents pleuro-pulmonaires, le médecin traitant a prescrit un traitement aurique et hyposulfite de soude qui, assez mal toléré, a provoqué une éruption cutanée eczématiforme.

Le 7 janvier 1939 : 3/4 mmgr. de tuberculine provoque une réaction focale, oppression nocturne vive, pas de réaction locale ni générale.

On augmente progressivement les doses et l'on n'obtient plus, le 24 janvier, avec 5 mmgr., qu'une réaction focale fruste dans la nuit qui suit l'injection, simple trachéo bronchite spasmodique ; désormais la malade peut reposer et dormir normalement la nuit, ce qu'elle ne pouvait faire depuis septembre 1938.

Le 11 février, on atteint 1 cgr. 7. L'asthme a disparu, seul persiste le coryza spasmodique, le matin.

On augmente les doses, pour injecter en fin de traitement, le 9 mai 1939, 75 cgr. de tuberculine, on ne note à ce moment qu'un peu de coryza matinal. Aucune crise d'asthme n'est survenue depuis janvier.

OBSERVATION VIII. — *Asthme et tuberculose familiale*
Séquelles radiologiques de bacilliose discrète. Nette
amélioration par la tuberculinothérapie.

M. G... Maurice, âgé de 33 ans, imprimeur, vient consulter le 15 mars 1939 pour des crises d'asthme intenses, pénibles, nocturnes, survenant presque chaque nuit de-

puis 3 ans. Elles entraînent une expectoration peu abondante, muqueuse, collante.

Il n'existe pas d'équivalents de l'asthme, on ne retrouve ni urticaire, ni eczéma, ni migraine.

Des antécédents personnels, on retient une crise de rhumatisme articulaire aigu en 1930, une bronchite en 1937.

Les antécédents familiaux sont lourdement chargés de tuberculose, la mère du malade est décédée de tuberculose pulmonaire, elle avait été antérieurement asthmatique.

Le père décédé d'une affection hépatique, un frère décédé de tuberculose à l'âge de 32 ans.

A l'examen, on trouve de nombreux râles de bronchite dans les deux champs pulmonaires. Le cœur est normal.

La T. A. 13/9. Foie normal.

La radiographie pulmonaire décèle l'existence d'une ombre scissurale droite avec attraction du médiastin vers la droite, déformation de la coupole diaphragmatique. Le tuberculine-test le 18 mars 1939 donne une réaction locale sans réaction focale.

2/3 milligr. le 23 mars 1939. T° 38°9. Pas de réaction focale.

1 milligr. le 6 mars 1939. Réaction générale. T° 38°5. Vomissements.

On augmente progressivement les doses. Alors qu'avant le traitement, le malade présentait, chaque nuit, une crise de plusieurs heures, on note le 15 avril 1939 une disparition quasi-complète de la dyspnée. Les injections de tuberculine ne donnent lieu à aucune réaction locale ni générale importante.

Le 13 mai 1939, le malade recevait 2 cgr. de tuberculine. On ne notait toujours pas de crise.

Celles-ci ont reparu au mois de septembre 1939, à raison d'une crise environ par mois. Encore faut-il souligner qu'elles sont infiniment moins fortes qu'autrefois.

Etat général très amélioré, augmentation pondérale de 8 kilog. s'est maintenue jusqu'en mai 1940, date à laquelle nous avons eu des nouvelles du malade pour la dernière fois.

OBSERVATION IX. — *Asthme et tuberculose pulmonaire fruste. Amélioration par la tuberculinothérapie.*

M^{me} G... Jeanne, âgée de 28 ans, vient consulter à Necker, le 13 octobre 1938, pour des crises de dyspnée nocturnes apparues pour la première fois deux ans auparavant, à la suite d'un épisode pulmonaire aigu.

Le foyer pulmonaire s'est accompagné de : une température élevée à 40° puis à 38 pendant deux mois; plusieurs *crachats hémoptoïques*; un amaigrissement de 8 kilogrammes.

Les crises dyspnéiques, survenues à la suite, durent 7 à 8 jours et sont entrecoupées de périodes d'accalmie de 2 à 3 semaines; à la dyspnée s'ajoutent des quintes de toux et une expectoration muqueuse blanchâtre peu abondante. Depuis un mois environ : amaigrissement de 3 kilog.

Antécédents familiaux : Mère bien portante; père tué pendant la guerre 1914-1918; mari bien portant. Il y a lieu de signaler que la malade a vécu autrefois au contact d'une amie décédée il y a 18 mois de tuberculose pulmonaire.

A l'examen : Nombreux râles ronflants et sibilants disséminés; bruits du cœur normaux; T. A. 13 1/2-9; la cuti-réaction est fortement positive.

La radiographie pulmonaire, le 13 octobre 1938, montre une accentuation des hiles avec quelques calcifications, des ombres broncho-vasculaires sous-claviculaires très accentuées, inégalité de la coupole diaphragmatique droite, scissure interlobaire droite visible.

En raison des antécédents joints à la radiographie pulmonaire et à la cuti-réaction très positive, la malade est mise à la crisalbine, avec gluconate de calcium par voie intra-veineuse et auto-hémothérapie.

L'amélioration obtenue ainsi est minime et passagère, on décide la tuberculinothérapie.

Le 17 décembre 1938 : 1/2 mmgr. tuberculine : réaction locale et gésérale. T° 39.

Le 20 décembre 1938 : 2/3 mmgr. tuberculine : réaction locale intense, légère réaction générale.

Le 27 décembre 1938 : 1 mmgr. tuberculine : réaction focale forte, crises violentes.

Le 31 décembre 1938 : 1 mmgr. 5 tuberculine : réaction générale et focale.

On augmente ainsi progressivement les doses pour atteindre :

2 cgr. le 25 février. On note seulement à cette date une légère dyspnée nocturne, pas de réaction générale.

5 cgr. le 7 mars. Une crise d'asthme nocturne beaucoup moins forte qu'auparavant.

On atteint 20 cgr. le 6 mai : à cette date on note qu'en deux mois la malade a présenté une seule crise nocturne, alors qu'avant le traitement, elle accusait des crises quotidiennes.

Le poids a augmenté de 4 kg. depuis janvier 1939.

On augmente les doses de 5 cgr. par semaine.

Le 6 juin 1939 : 40 cgr. Légère courbature, pas de crise.

Le 25 juillet, après 7 mois de traitement, la malade recevait 45 cgr. de tuberculine. Elle n'avait présenté aucune crise d'asthme depuis avril; à ce moment on a constaté un fléchissement de l'état général et amaigrissement de 3 kg., on a néanmoins continué la tuberculinothérapie, pour atteindre 50 cgr. le 14 août, date à laquelle on a cessé le traitement.

Les crises devaient reparaître en septembre 1939, après un épisode fébrile, mais infiniment plus espacées et plus frustes qu'avant traitement.

L'état général est demeuré satisfaisant jusqu'en mai 1940; depuis cette époque la malade n'a plus donné de nouvelles.

TROISIEME GROUPE

Asthme, équivalents,

et manifestations de la diathèse exsudative associés

Il n'est pas rare de trouver dans les antécédents personnels des asthmatiques, de multiples manifestations de la diathèse exsudative : rhinites spasmodiques, eczéma suintant, tous accidents bien connus des auteurs classiques qui voyaient en eux l'indice d'une fragilité hépatique responsable de l'asthme. A ces manifestations, nous ajouterons les épisodes passagers mais répétés d'entéro-colite. On ne peut pas ne pas être frappé de la fréquence avec laquelle on trouve ces accidents associés à des troubles digestifs tels que : état saburral de la langue, digestion diffi-

cile de certains aliments, chocolat, graisses cuites, lait, choux, charcuterie. De même, l'examen révèle souvent une légère hépatomégalie, un foie sensible à la pression.

Mais quels rapports, dira-t-on, avec la tuberculose ? Une fragilité antérieure du foie liée à un ictère, l'hérédo-syphilis, des antécédents alcooliques, des infections intestinales, la colibacillose en particulier, ne sont-elles pas suffisantes pour les expliquer ? Nous n'avons pas la prétention de nier la part importante de ces différentes causes dans la pathogénie de l'insuffisance des fonctions hépatiques. Mais il faut avouer que dans un grand nombre de cas, on ne peut pas plus faire la preuve d'antécédents syphilitiques acquis ou héréditaires que d'antécédents alcooliques ou mêmes infectieux banaux. Et comment rattacher, par exemple, à un ictère catarrhal et guéri depuis longtemps, l'origine de troubles apparus souvent plusieurs années après lui ?

Il est bien certain que la dégénérescence graisseuse du foie, les différentes formes à évolution plus ou moins rapide de cirrhose tuberculeuse, ne sont pas en cause ici, pas plus que ne l'étaient aux chapitres précédents la tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse. Mais on sait que les lésions hépatiques ont pu être reproduites expérimentalement par HANOT et GILBERT, par M. GOUGEROT, par inoculations bacillaires. De même, l'injection de toxines tuberculeuses, est susceptible, comme l'a montré AUCLAIR, de donner des résultats analogues.

Si l'apport massif de bacilles de Koch ou de toxine bacillaire amène de tels effets, ne peut-on admettre que des décharges toxiques dues à des tuberculoses atténuées, fragilisent les cellules hépatiques pour entraîner les différentes manifestations du syndrome d'insuffisance hépatique et de la diathèse exsudative, sans provoquer de lésions graves dégénératives du parenchyme glandulaire, mais en l'exposant à des agressions toxiques ou infectieuses banales ?

La clinique donne à cet égard de précieuses indications sur le groupement des accidents et l'on peut rassembler des éléments de présomption sur leur origine tuberculeuse possible.

On retrouvera avec une grande fréquence des ictères le plus souvent catarrhaux dans les antécédents ; accident bien banal et qui n'a rien de caractéristique de la bacillose ; mais, par ailleurs, on sait qu'il est courant d'observer un ictère catarrhal précédant l'apparition d'une tuberculose pulmonaire. Il semble bien que l'on soit en droit de voir, dans ce dernier cas, autre chose que la simple traduction de l'anergie hépatique à son origine.

Les modalités d'apparition des accidents ont d'ailleurs un grand intérêt et seront systématiquement recherchées : M. A. JACQUELIN a vu s'intriquer les accidents hépatiques avec des manifestations bacillaires telles que typho-bacillose, pleurésie séro-fibrineuse, érythème noueux. BURNAND signale des troubles hépatiques au cours des états bacillaires chroniques. Du-

MAREST et MOLLARD les ont observés chez des tuberculeux pulmonaires à lésions discrètes.

Nous avons noté pour notre part la fréquence des poussées d'intolérance digestive, du subictère, des crises diarrhéiques chez nos malades, aux périodes de surmenage physique ou intellectuel. Inversement, le repos, le séjour en plein air, la cure d'altitude, les améliorent considérablement.

Nous avons ensuite constaté qu'avec une grande régularité, l'asthme alternait avec les manifestations de la diathèse exsudative, comme s'il s'agissait là d'une élimination toxinique. Lorsque l'asthme s'atténue pour une cause ou pour une autre, l'eczéma. les épisodes diarrhéiques ou la rhinite font leur apparition. Mieux peut-être, l'application et l'entretien d'un cautère remplace avantageusement l'exutoire cutané ou intestinal et font céder les crises d'asthme, comme ce fut le cas dans l'observation X. Nous avons eu l'occasion de vérifier par ailleurs à plusieurs reprises, l'heureux résultat de l'application du cautère chez les asthmatiques. Nous rapprocherons de ces cas celui d'un malade du service, M. Pes..., qui, traité par les sels d'or, avait vu son asthme disparaître à la faveur d'un flux diarrhéique, quatre à cinq selles par jour, pendant plus de trois mois.

L'interrogatoire apprend encore chez un très grand nombre de sujets, l'existence d'antécédents familiaux grevés de tuberculose : parents traités en sanatorium, collatéraux décédés de tuberculose. Nous ne revien-

drons pas sur tous ces renseignements, sur l'importance desquels nous nous sommes longuement étendus, non plus que sur l'intérêt essentiel de la radiographie pulmonaire. Mais nous insistons à nouveau sur les épreuves à la tuberculine et sur les réactions qu'elles peuvent entraîner. Car ici, c'est de façon expérimentale que la toxine tuberculinique déclenche ses réactions. C'est l'eczéma qui augmente d'importance après le test tuberculinique, c'est le subictère, l'urobilinurie qui apparaissent ou la diarrhée, des nausées, un état saburral de la langue et une certaine pesanteur de l'hypocondre droit, comme on le verra au chapitre des incidents de la tuberculinothérapie.

Fait notable, malgré ces recrudescences syndromiques de la période initiale du traitement, on assiste dans bien des cas, au bout de peu de temps, quelques semaines au plus, au relèvement de l'état général, à l'atténuation, puis à la disparition des phénomènes cutanés et à l'amélioration de l'asthme.

Quelles doses utilisera-t-on et à quel rythme ? Il est bien évident que l'on ne saurait précipiter le traitement et commencer par des doses élevées.

Le docteur A. JACQUELIN conseille, d'autre part, d'observer avant la tuberculinothérapie une cure hygiéno-diététique rigoureuse, et de lui associer l'opothérapie hépatique et des médications cholagogues en allant des plus douces, comme les extraits d'artichaut et de combretum, en passant par des extraits de boldo,

pour atteindre les cholagogues puissants, comme le sulfate de magnésie, l'hyposulfite de soude. C'est après une telle préparation du malade que l'on commencera le traitement tuberculinique.

Ici, comme chez les tuberculeux présentant une atteinte parenchymateuse, on observera une extrême prudence, au moins aux premières injections : 1/10^e-1/2 milligramme de tuberculine. A-t-on intérêt à faire plus ? Nous pensons qu'il faut chercher à provoquer la réaction focale et pour cela tâter la susceptibilité du malade. La dose suffisante à déclencher cette réaction doit être atteinte. Elle ne doit pas être dépassée, aux premières injections tout au moins. La dose maxima atteindra 20 à 30 centigrammes, mais il convient de poursuivre le traitement plusieurs mois, car le succès est fonction, là encore, de la conduite prolongée de la thérapeutique.

OBSERVATION X. — *Association d'asthme et d'eczéma généralisé chez un sujet dont les antécédents familiaux sont lourdement grevés de tuberculose. Grosse réaction focale à la tuberculine.*

M. G..., Léon, âgé de 45 ans, entré salle Vernois le 22 mars 1939 pour dyspnée, fièvre à 39°, toux quinteuse, expectoration blanchâtre, mousseuse. Il a présenté, en décembre 1938, des manifestations analogues à la suite desquelles il a conservé une oppression continue avec quelques poussées paroxystiques, en particulier à l'effort, et dans le décubitus. Amaigrissement de 7 kg. depuis cette époque.

En 1922, a présenté un eczéma généralisé.

Les antécédents familiaux sont lourdement chargés : mère asthmatique, femme décédée de tuberculose pulmonaire, fille en traitement pour tuberculose pulmonaire. A l'examen : dyspnée légère, permanente. L'examen somatique donne peu de renseignements : diminution de la respiration aux bases. Cœur normal. Tension artérielle : 11-9. Eczéma des mains.

Urines normales ne contenant ni sucre, ni albumine ; azotémie 0 g. 35 %.

Absence de B. K. dans l'expectoration, et ceci après plusieurs recherches. B. W. sanguin négatif.

L'éosinophilie sanguine est à 4 %.

La radiographie pulmonaire est très instructive, montrant une accentuation considérable des ombres broncho-vasculaires dans les deux champs, avec travées scléreuses opaques, surtout du côté droit, calcifications hilaires nombreuses; coupes diaphragmatiques irrégulières. Sinus costodiaphragmatique droit comblé.

Devant l'état fébrile et l'absence de B. K. on met le malade à l'eucalyptine, puis à l'ozothine et vaccinothérapie, enfin à la crisalbine et gluconate de calcium. La persistance de la symptomatologie respiratoire, de l'eczéma, font décider le changement de thérapeutique.

Le tuberculine-test, le 3 juin 1939, avec 1/2 mmgr. de tuberculine provoque une réaction générale importante : température à 39° réaction locale faible.

Le 6 juin, on injecte 2/10 de milligramme de tuberculine : grosse réaction générale et focale, crise d'asthme intense, nécessitant l'injection de morphine. La température n'a pas dépassé 38°.

Le 10 juin, 2/10 de milligramme de tuberculine entraînent une réaction locale, réaction générale, céphalée,

urines rares, foncées, folliculite médiathoracique.

Le 13 juin : 3/10 de milligramme de tuberculine. Petite réaction asthmatique le jour de l'injection. La respiration devient beaucoup plus aisée.

Le 17 juin : 3/10 de milligramme. Amélioration considérable de la dyspnée.

On augmente ainsi progressivement les doses en faisant une injection tous les trois jours, sans noter de réaction focale ni générale. Par contre, l'asthme s'est amélioré dans des proportions très importantes :

Le 8 juillet, tuberculine : 6 milligrammes. Pas de crise d'asthme, mais poussée d'eczéma sur le visage et les membres. L'application d'un cautère amène une régression très sensible de l'eczéma. Le malade reçoit ainsi :

Le 18 juillet : 1 cgr.

Le 22 juillet : 2 cgr. 5

Le 25 juillet : 4 cgr.

Le 29 juillet : 7 cgr.

Le 1^{er} août : 9 cgr.

Le 5 août : 12 cgr.

Le 8 août : 14 cgr.

Le 12 août : 18 cgr.

Au cours de cette période, on n'a noté aucune crise dyspnéique. La respiration est demeurée normale. L'eczéma a persisté en partie.

OBSERVATION XI. — *Asthme et eczéma associés. Coryza spasmodique. Action favorable de la tuberculinothérapie.*

L... Jules, âgé de 30 ans, vient consulter à l'hôpital Necker, le 18 juin 1938, pour des crises de dyspnée

paroxystique, bradypnée expiratoire faisant porter le diagnostic d'asthme. Ces crises s'accompagnent d'une toux quinteuse sans expectoration. Elles surviennent en règle la nuit, mais sans périodicité. Il existe des équivalents de l'asthme sous forme d'oppression continue, sans caractère paroxystique. Coryza spasmodique alternant avec les crises. L'examen des crachats ne montre pas d'éosinophiles, par contre, on trouve 11 % d'éosinophiles dans le sang. Hématies 4.325.000, leucocytes 14.200. La radiographie pulmonaire montre des travées opaques aux deux sommets et plus particulièrement dans la région sous-claviculaire droite, quelques calcifications disséminées dans les deux champs.

Antécédents personnels : eczéma de longue date, particulièrement marqué aux mains, encore persistant.

Le tuberculine-test fait le 18 juin 1938 avec 1/2 mmgr. de tuberculine provoque une réaction locale vive, et une réaction focale très nette : dyspnée nocturne, toux sèche, douleur de la région sous-hépatique.

Le 25-6-38 : 3/4 miligr. de tuberculine.

Le 5-7-38 : 1 milligr. de tuberculine.

Le 13-7-38 : 1 milligr. de tuberculine. Amélioration de l'élément asthmatique.

Le malade interrompt son traitement, part en vacances 15 jours. La dyspnée reparaît 3 jours avant la fin du séjour en vacances.

Le 16-3-38 : 1 mmgr. 6 provoque une crise de dyspnée dans la nuit qui suit l'injection.

L'augmentation progressive des doses de tuberculine permet d'atteindre 12 cgr. le 7 janvier 1939, sans aucune crise.

20 cgr. le 24 janvier 1939.

25 cgr. le 31 janvier 1939.

30 cgr. le 2 février 1939.

L'asthme a complètement cessé, la plaque d'eczéma s'est asséchée. Le malade interrompt son traitement et ne revient à la consultation qu'en septembre 1939. A ce moment, état général excellent, disparition complète de l'asthme depuis un an. L'eczéma a lui aussi guéri.

Cette amélioration considérable de sa santé faisait redouter, de la part de notre malade, un rappel sous les drapeaux et son passage dans le service n'était commandé que par le désir de nous faire rédiger un certificat attestant ses anciennes crises d'asthme.

QUATRIEME GROUPE

Valeur diagnostique et thérapeutique de la réaction focale

Dans les observations qui suivent, on verra que la réaction focale peut revêtir de multiples aspects, depuis la crise d'asthme typique, jusqu'au simple coryza ou à la toux spasmodique, manifestations atténuées d'hyperallergie. Mais dans certains cas, les réactions allergiques sont d'une extrême brutalité, pour des doses minimes de tuberculine, analogues en cela aux phénomènes anaphylactiques. La constatation d'une réaction focale intense, n'est pas un élément défavorable pour le pronostic définitif du traitement, bien au contraire.

Il faut connaître la possibilité de telles manifestations, pour ne pas commencer un traitement par des

doses d'emblée trop élevées, mais il importe de tâter la susceptibilité de ces malades en utilisant des doses très faibles : $1/10^{\circ}$ - $1/4$ de milligramme. On passera avec prudence aux doses supérieures et on aura intérêt à les espacer, de façon à ne faire qu'une injection par semaine. Il est habituel, au cours du traitement de voir s'amender très vite ces manifestations ; mais il semble que la réaction focale ne soit pas inutile pour libérer les toxines bacillaires, qui viennent s'ajouter à la désensibilisation tuberculinique, contribuant à accroître l'immunité de l'organisme.

OBSERVATION XII. — *Très forte réaction à la tuberculine. Guérison de l'asthme.*

M^{me} B... Maria, âgée de 43 ans, vient consulter le 9 mars 1938 pour des crises d'asthme dont le début remonte à la fin décembre 1937, précédé d'une bronchite banale. Depuis cette époque, les crises se sont reproduites plusieurs fois chaque semaine, crises de dyspnée nocturne de durée assez longue : plusieurs heures ; aucun équivalent ; pas d'urticaire ni d'eczéma ; antécédents personnels : rien à signaler ; antécédents familiaux : mère asthmatique, une sœur migraineuse.

La malade a tenté plusieurs traitements pour calmer ses crises d'asthme ; l'évadrine et l'éphédrine n'ont pas eu d'action ; l'asthmosine a un effet sédatif important. L'examen clinique donne peu de renseignements en dehors de l'auscultation : respiration typique d'asthmatique.

Dans les crachats quelques éosinophiles ; flore microbienne abondante et très variée ; pneumocoques, staphy-

locoques, nombreux bacilles gram positifs et gram négatifs. Eosinophilie sanguine à 7 %.

Cuti-réaction positive à la tuberculine.

Le cliché pulmonaire montre des hiles chargées; accentuation très importante des ombres bronchiques dans les deux champs pulmonaires, avec pinceautage sous-claviculaire droit; irrégularité de la coupole diaphragmatique droite festonnée; quelques taches au sommet droit; cul-de-sac gauche comblé.

La malade est d'abord mise à la vaccinothérapie puis à la crisalbine et au gluconate de calcium; ces deux traitements amènent une amélioration qui ne dure pas; réapparition d'une crise d'asthme chaque soir; on tente une nouvelle série de vaccin (broncho-vaclydun) qui coïncide avec une recrudescence des crises.

C'est alors que l'on décide la tuberculinothérapie.

Le tuberculine-test le 30 novembre avec 1/2 milligramme de tuberculine donne une réaction générale minime T. 37,05, une réaction locale moyenne, une réaction focale importante, crises répétées d'asthme.

On diminue le 3 décembre la quantité de tuberculine injectée : 1/4 milligramme. La réaction générale est assez forte, la réaction locale intense, la réaction focale est encore importante, crises répétées d'asthme, trachéo-bronchite spasmodique et augmentation de l'expectoration.

Par la suite, on augmente progressivement la dose de tuberculine :

1/2 milligramme le 10 décembre 1938

1/2 milligramme le 13 décembre 1938

2/3 milligramme le 17 décembre 1938 sans aucune

1 milligramme le 20 décembre 1938 réaction.

1,5 milligramme le 24 décembre 1938

2 milligrammes le 27 décembre 1938

L'augmentation progressive permet ainsi de ne faire qu'une injection de tuberculine par semaine. Au début l'on obtient dans les trois jours qui suivent l'injection, une réaction focale assez importante, mais d'intensité nettement décroissante avec l'évolution du traitement.

Enfin, le 24 mai 1939, le malade reçoit 40 centigrammes de tuberculine. A cette date on ne note plus de crises dyspnéiques, l'asthme a totalement disparu depuis le 15 mars 1939, l'état général est satisfaisant.

Examinée à nouveau en avril 1940, l'état de la malade s'est montré excellent. Depuis la cessation du traitement, il ne s'est produit aucune crise, l'état général s'est maintenu, le poids a augmenté.

OBSERVATION XIII. — *Asthme avec séquelles radiologiques de tuberculose pulmonaire fruste, faible réaction focale, grande amélioration.*

M. B... Rodolphe, âgé de 46 ans, entré à l'hôpital Necker, salle Vernois, lit n° 36, le 10 octobre 1938, pour un asthme apparu trois ans auparavant.

Les crises d'asthme surviennent chaque année, en été, pendant une à deux semaines, crises de dyspnée paroxystique avec expectoration muqueuse puis purulente.

On ne relève rien de particulier dans les antécédents.

La crise qui amène l'hospitalisation est particulièrement violente, la température est à 39°2, l'expectoration abondante, muco-purulente, l'auscultation montre l'existence de nombreux râles ronflants et sibilants, disséminés dans les deux champs pulmonaires. T.A. 13/8.

Le malade reçoit à son entrée une injection d'évatomine et de solucamphre.

La température s'abaisse en quelques jours, l'expectoration diminue rapidement. L'examen de laboratoire montre qu'elle contient une flore microbienne abondante et variée, pas de bacilles de Koch.

La dyspnée s'amende mais il persiste une respiration sifflante. *La formule sanguine* montre 12 % d'éosinophiles.

A la radiographie pulmonaire, le 11 octobre 1938, on constate un élargissement important des hiles avec accentuation des travées bronchiques dans les deux champs pulmonaires, mais plus particulièrement du côté droit traînées fibreuses descendant vers la coupole diaphragmatique déformée et festonnée.

La cuti-réaction à la tuberculine, positive, reste longtemps visible.

Le tuberculine-test, le 14 octobre 1938, avec 1/2 milligramme, ne montre pas de réaction focale ni locale, légère réaction générale To 38°2.

Le 17 octobre 1938 : 1 mmgr., réaction locale et générale importantes, pas de réaction focale.

Le 21 octobre 1938 : 5 mmgr., petite crise d'asthme le lendemain de l'injection, pas de réaction générale, réaction locale minime.

On continue le traitement en augmentant progressivement les doses, pour atteindre 63 centigrammes le 1^{er} avril 1939. Depuis le début du traitement, le malade n'avait plus eu aucune crise d'asthme.

A partir du 8 avril, on cesse la tuberculine de Behring pour injecter une émulsion de B.K. : 15 cgr. le 8 avril 1940, 25 cgr. le 15 avril, 35 cgr. le 22 avril, 35 cgr. le 29 avril, sans aucune réaction focale, locale, ni générale.

OBSERVATION XIV. — *Amélioration de l'asthme par la tuberculinothérapie. Réactions focales rares.*

C... Michel. — L'enfant, âgé de 13 ans, est adressé à la consultation fin janvier 1939, pour des crises de dyspnée paroxystique apparues depuis deux ans. C'est à la suite d'une bronchite que les premières crises se sont manifestées. Chaque crise dure en moyenne 2 heures et se termine par une expectoration blanchâtre pelotonnée, peu abondante; on note une recrudescence de la dyspnée en hiver; ces crises cèdent à l'absorption de sanédrine; elles se produisent presque chaque jour ou chaque nuit.

Antécédents personnels : coqueluche, varicelle, rougeole avant 7 ans.

Un examen radiographique pulmonaire fait à l'hôpital des Enfants-Malades en 1935 n'aurait rien montré d'anormal. Appendicectomie en 1938.

En outre, il y a lieu de signaler une éruption eczématiforme prurigineuse du sillon interfessier, apparue peu de temps après le début des crises d'asthme, améliorée par l'autohémothérapie et le Chophytol.

Antécédents familiaux : Père et mère bien portants. La cuti-réaction est positive et le 24 janvier 1939 on pratique le tuberculine test avec 1/2 mmgr. de tuberculine. On note une légère réaction générale : T° 37°8. Absence de réaction focale et locale.

On passe ainsi aux doses supérieures :

- 1 mmgr. le 29 janvier,
- 1 mmgr. 3 le 7 février,
- 2 mmgr. le 11 février,
- 3 mmgr. 5 le 14 février.

A ce moment seulement on détermine une violente réaction focale, crises d'asthme répétées sans aucune réaction générale.

Par la suite, on augmente les doses pour atteindre 1 cgr. le 14 mars. Les crises dyspnéiques sont alors très espacées, on ne note plus que quelques manifestations épisodiques de courte durée.

— Le 21 mars : 2 cgr., aucune réaction;

— Le 1^{er} avril : 3 cgr.,

— Le 8 avril : 4 cgr. 5,

— Le 18 avril : 3 cgr. 5,

— Le 25 avril : 5 cgr.

Pendant toute cette durée, l'enfant n'a eu aucun phénomène asthmatique.

— Le 2 mai, une injection de 7 cgr. est suivie le 20 mai d'une crise d'asthme;

— Le 9 mai : 7 cgr., absence de réaction;

— Le 16 mai : 6 cgr.,

— Le 27 mai : 6 cgr.,

— Le 6 juin : 7 cgr. L'injection provoque une poussée fébrile à 38°1 et une forte réaction locale, sans crise dyspnéique;

— Enfin, le 17 juin, 7 cgr. provoquent une nouvelle réaction fébrile à 39° le 19 juin, la température retombant dès le lendemain à la normale.

Ainsi, du mois de janvier au mois de juin, l'enfant est resté sans faire aucun accident asthmatique ou équivalent, alors qu'en hiver, aux dires de sa famille, les crises dyspnéiques étaient prolongées et presque quotidiennes. Le traitement a été interrompu à cette date.

Examiné à nouveau en mai 1940, l'enfant va bien, n'a plus eu de crises d'asthme, son état général est satisfaisant, il n'utilise plus aucun médicament anti-dyspnéique.

OBS. XV. — *Elément émotif très important dans l'apparition des crises, réaction focale intense, amélioration considérable.*

M. V... Louis, âgé de 17 ans, est amené à la consultation pour dyspnée paroxystique survenant à l'effort ou lors d'une émotion. Sujet particulièrement nerveux, émotif, mais les crises surviennent parfois aussi au repos, leur durée est assez brève : 1/4 d'heure à 1/2 heure; elles ne s'accompagnent pas d'expectoration. Ayant débuté vers l'âge de 10 ans, la dyspnée s'est aggravée au cours de la dernière année.

Les antécédents personnels sont particulièrement chargés : broncho-pneumonie à 14 mois et, par la suite, bronchite chaque hiver, otite bilatérale à 11 ans, récédive six mois après, otorrhée droite à chaque coryza.

Antécédents familiaux : Grand'mère paternelle décédée de tuberculose intestinale, grand-père paternel asthmatique depuis l'âge de 50 ans, père et mère bien portants. L'examen somatique ne révèle rien d'anormal, sinon : une cuti réaction faiblement positive, sur le cliché radiographique l'existence de trainées scléreuses s'étendant dans les régions intercléido-hilaires droite et gauche, le cul-de-sac costo-diaphragmatique droit est comblé.

Traité d'abord par le calcium Plé en injections intra-veineuses et l'antigène méthylique, du mois d'octobre 1938 au mois de janvier 1939.

Ce malade revient à la consultation très amélioré le 4 février.

La persistance de légers troubles dyspnéiques et de quelques paroxysmes assez rares fait pratiquer *le tuberculine test* : 1/2 mmgr., qui provoque une légère réaction focale sans qu'on note de réaction générale, alors que la cuti réaction était faiblement positive.

— 7 février 1939 : 1 mmgr., céphalée importante, grosse réaction locale, réaction focale otitique, vertige;

— 12 février : 1 mmgr. 2, réaction focale et générale, T° 39° le lendemain de l'injection;

— 16 mars : 3 mmgr. 5, la dyspnée s'atténue, réaction

— 23 février : 1 mmgr. 7,

— 2 mars : 2 mmgr. 4, essoufflement et fatigue,

— 9 mars : 2 mmgr. 5,

— 16 mars : 3 mmgr. 5, la dyspnée s'atténue, réaction générale;

— 23 mars : 4 mmgr.,

— 30 mars : 5 mmgr. 5,

— 4 avril : 7 mmgr.,

— 13 avril : 10 mmgr., le traitement est ainsi poursuivi jusqu'au 15 juin 1939. Depuis le début d'avril, le malade n'a pas présenté de crise dyspnéique et l'essoufflement a disparu complètement. L'état général est très amélioré, départ à ce moment en vacances à la montagne.

Notre malade a donné de ses nouvelles en mai 1940 : il avait en ce moment quelques crises d'asthme, moins violentes, et plus rares qu'avant le traitement. L'état général était demeuré satisfaisant.

Absence de réaction focale. Réaction focale inversée

On ne saurait prendre pour une réaction focale toute crise paroxystique, quelle que soit sa date d'apparition. Une réaction focale peut, évidemment, être retardée, mais elle ne saurait survenir plus de 24 à 36 heures après l'injection de tuberculine. Passé ce délai, il faut considérer l'apparition d'une crise paroxystique comme une coïncidence et ne pas l'interpréter comme une réaction spécifique.

Mais la tuberculinothérapie peut ne pas provoquer de réaction focale. La désensibilisation sera obtenue seulement par l'entraînement de l'organisme à supporter des doses de plus en plus importantes.

Par contre, il est des cas où la tuberculine, sans occasionner aucune réaction focale entraîne une sédation presque instantanée des crises paroxystiques. Est-ce à la faveur d'une réaction générale plus ou moins marquée, sorte de pyrétothérapie, que la guérison survient aux premières injections ?

Cette hypothèse est admise par S. ROTTÉE dans sa thèse sur le tuberculine-test. N'y a-t-il pas, dans certains cas, une action spécifique de la tuberculine. L'observation que nous donnons en serait un exemple, le malade n'ayant jamais présenté de fièvre après les injections de tuberculine.

Pour caractériser de telles formes, M. A. JACQUELIN a proposé le terme de réaction focale inversée.

OBSERVATION XVI. — *Guérison de l'asthme. Absence de réaction focale.*

M. C... *Emile*, âgé de 36 ans, manœuvre, vient consulter le 8 juin 1938 pour des crises d'asthme, dont le début remonte à 1932.

Ces crises se répètent en moyenne une fois par semaine, plus marquées en hiver; elles sont calmées par l'absorption de bromure de codéine et leur terminaison est marquée par une expectoration muqueuse assez abondante qui disparaît entre les crises. Le malade a essayé de prendre de l'éphédrine, avec succès, mais en contrepartie a accusé un tremblement important.

Antécédents personnels : eczéma dans l'enfance adénopathies cervicales à l'âge de 6 ans.

Antécédents familiaux : Père et mère, rien à signaler; marié, deux enfants bien portants.

Cuti-réaction très fortement positive le 7 juin 1938.

Radiographie pulmonaire le 11 juin 1938 : accentuation des ombres broncho-vasculaires dans les 2 champs et plus particulièrement au niveau des hiles et de la région sous-claviculaire droite.

Après un traitement à la crisalbine et autohémothérapie, qui améliore très nettement le malade, on décide, devant la persistance d'un certain degré d'oppression nocturne, la tuberculinothérapie :

— Le 23 juillet 1938 : 1/2 mmgr. de tuberculine : légère réaction générale, T° 37°8, pas de réaction focale ni locale mais disparition des crises;

— Le 26 juillet : 1 mmgr.

— Le 2 août : 1 mmgr. 5, pas de crise, pas de réaction générale.

— Le 6 août : 2 mmgr., réaction locale assez forte.

— Le 9 août : 2 mmgr. 5.

— Le 13 août : 3 mmgr.

En augmentant ainsi progressivement, on atteint 1 cgr. le 10 septembre 1938. A ce moment, le malade n'avait plus présenté de crise depuis le début du traitement. Rappelé sous les drapeaux, il part pendant un mois, les crises reparaissent alors et l'on reprend le traitement à son retour du régiment.

— Le 15 octobre 1938 : 1 mmgr. 5, réaction locale plus forte qu'auparavant.

— Le 18 octobre : 8 mmgr., absence de réaction locale focale générale.

— Le 22 octobre : 1 cgr.

— Le 25 octobre : 2 cgr. 5.

— Le 29 octobre : 4 cgr.

— Le 3 novembre : 5 cgr.

— Le 8 novembre : 8 cgr.

— Le 12 novembre : 10 cgr.

— Le 15 novembre : 15 cgr.

On atteint ainsi 45 cgr. le 20 décembre 1938 ; le malade ne présente plus de crise dyspnéique ; toutefois, à la fin de décembre 1938 survient une bronchite à la suite de laquelle l'asthme revient.

— Le 3 janvier 1939 : 55 cgr.

— Le 10 janvier : 55 cgr.

— Le 17 janvier : 60 cgr., l'asthme a de nouveau disparu.

— Le 24 janvier : 70 cgr.

— Le 31 janvier : 73 cgr.

— Le 7 février : 80 cgr., le malade interrompt alors le traitement, la guérison s'est maintenue après un an d'interruption.

II) Application cutanée de tuberculine suivant la technique de Pönndorf

Utilisée surtout en Allemagne par son auteur, par BURCHARD, KRUSE, DEITZ, avec le vaccin de Ponndorf (tuberculine et streptocoques, staphylocoques, pneumocoques associés), elle a été essayée en France, à Lyon, par BONNAMOUR, BOUVEYRON, A. LUMIÈRE. Ces derniers ont eu recours à la technique de Pönndorf, mais non à son vaccin, puisqu'ils ont utilisé soit la tuberculine, soit le dermo-vaccin de Lumière, dans le traitement de l'asthme.

Comme dans la méthode des injections intra-dermiques décrite par Sahli, on cherche à développer le pouvoir d'immunité cutanée. M. A. JACQUELIN conseille d'utiliser cette technique avec la tuberculine. D'application facile elle permet d'obtenir des réactions moins violentes que par l'injection de tuberculine.

Nous avons eu l'occasion d'utiliser chez nos malades, la tuberculine brute de l'Institut Pasteur et la tuberculine des Laboratoires Behring. Nous pensons que, comme l'écrit M. A. JACQUELIN, il faut donner la préférence au produit qui fournit les plus fortes réactions locales.

Après avoir tâté, par la cuti-réaction tuberculinique, la susceptibilité du malade, on fera chaque semaine une application de tuberculine en traçant une ou deux stries à la fois par séance. Il convient d'ajouter que l'on attendra l'extinction complète de la réaction locale précédente avant de pratiquer une nouvelle application.

Certains sujets extrêmement sensibles présentent, comme au cours de la tuberculinothérapie par injection, des réactions focale et générale associées. Ces manifestations d'hyperallergie sont surtout marquées chez les sujets dont la sensibilité cutanée est importante, et notamment chez les eczémateux. On peut dire que, dans l'ensemble, cette méthode, aisément supportée par tous les sujets, est commode en raison de sa facilité d'application. Les résultats qu'elle a donnés ont été très encourageants et, dans l'ensemble, suivis de succès prolongé.

On s'étonnera peut-être que dans les observations qui suivent, la tuberculinothérapie par la technique de Pönnndorf ait été associée à la chrysothérapie. En effet, les sels d'or donnent, dans l'asthme en général, et dans les asthmes graves avec dyspnée continue, dans l'état de mal asthmatique, en particulier, d'excellents résultats, comme l'ont montré DUDAN (de Vevey), ainsi que M. A. JACQUELIN, JOLY, BRUNEL et Mme CANS. On peut dire que c'est là l'indication majeure de la chrysothérapie dans l'asthme tuberculeux. Malheureusement, dans un certain nombre de cas, la

durée d'efficacité de ce traitement si intéressant est courte. Ce sont deux, trois, six mois au plus, que le malade abandonné à lui-même passe dans de bonnes conditions. Les récidives sont donc très fréquentes. Pour remédier à cet inconvénient redoutable, M. A. JACQUELIN conseille de consolider en quelque sorte les résultats, en faisant suivre les injections de sels d'or, de la tuberculinothérapie.

Quelle méthode utilisera-t-on ? C'est ici que l'application cutanée de tuberculine suivant la technique de Pönndorf trouve ses indications, et ceci d'autant plus que la sensibilité cutanée est plus grande.

Par ailleurs, on réservera cette technique aux asthmes tuberculeux chez lesquels on redoute de grosses réactions focales, et c'est le cas chez les sujets qui ont présenté des phénomènes graves comme les états de mal asthmatique ou la dyspnée continue.

La réaction focale n'est pas seule en cause et l'on aura souvent intérêt à utiliser cette technique chez les insuffisants hépatiques ou digestifs qui peuvent être extrêmement sensibles à la tuberculine, comme on le verra au chapitre des incidents de la tuberculinothérapie.

OBSERVATION XVII. — *Asthme et séquelles radiologiques importantes. Amélioration par la tuberculinothérapie suivant la méthode de Pönndorf.*

M^{me} B... Marcelline, âgée de 45 ans, concierge, vient consulter le 2 mai 1939 pour un asthme dont le début remonte à l'hiver précédent. Crises d'abord espacées qui

se sont exagérées et rapprochées par la suite. Lorsque la malade consulte, la dyspnée est continue depuis quelques semaines.

A l'examen : on constate une respiration typique d'asthma-tique, T.A. 18-10.

Dans les antécédents : on relève une sinusite maxillaire bilatérale durant plusieurs années, une pyélonéphrite à colibacilles avec albuminurie importante (3 à 4 g.), consécutive à une hydronéphrose traitée depuis 1923; on n'a jamais trouvé de B.K. dans les urines; il n'existe pas d'équivalents de l'asthme, pas d'urticaire ni d'eczéma.

La radiographie pulmonaire, tirée le 24 mai 1939, montre des hiles extrêmement volumineux, trainées sous-claviculaires, reliquat fibro-crétacé gauche du complexe primaire, petites taches opaques floconneuses dans le champ pulmonaire gauche.

Les examens de crachats faits à diverses reprises se sont toujours montrés négatifs.

La cuti-réaction est très fortement positive, suivie d'une réaction eczémateuse. La mise au régime de crudité de Birscher-Benner, la prise de théobromine, aspirine et valériane, sont suivies d'une amélioration partielle. En raison de l'intensité de la réaction tuberculeuse, on décide à partir du 14 juin de faire des cuti réactions en série chaque semaine. On obtient après chaque application de tuberculine réactions locale et générale avec arthralgies. Pas de réactions focales.

L'asthme s'amende rapidement. Lorsque le 28 juillet 1939 on cesse le traitement on ne note plus de crises depuis 1 mois et demi. Une cure d'antigène méthylique suivie du 3 juillet au 3 décembre 1939 a donné d'excel-

lents résultats. L'état respiratoire est resté satisfaisant, exception faite d'un épisode pulmonaire aigu, fébrile, survenu en mars 1940.

En septembre 1940, apparition de crises dyspnéiques. Reprise du traitement par cuti réaction à la tuberculine. Un cliché radiographique tiré le 16 octobre 1940 a montré une diminution des taches opaques juxtahilaires, qui sont bien limitées, d'aspect calcifié. Les arborisations sous-claviculaires ont gardé sensiblement le même aspect.

OBSERVATION XVIII. — *Guérison passagère de l'asthme. Séquelles radiologiques de tuberculose discrète. Aurothérapie et tuberculine.*

M. Bes... Pierre, âgé de 16 ans, sans profession, présente des crises d'asthme intenses et répétées, empêchant tout travail. La première crise est survenue à l'âge de 7 ans. Elle s'est prolongée pendant trois jours. Les crises suivantes se sont reproduites tous les six mois environ, calmées par l'éphédrine ou l'évatmine. Un traitement de choc, extrait splénique et auto-hémothérapie n'a pas amené de résultat en 1937.

Antécédents personnels : eczéma du nourrisson. Coqueluche à six ans. Primo-infection tuberculeuse à sept ans. Adénopathie cervicale à huit ans.

Antécédents familiaux : Asthme chez les grands-parents maternels.

A l'examen : Nombreux râles de bronchite, surtout à gauche.

Radiographie pulmonaire : Calcifications hilaires droites. Comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique droit.

Cuti-réaction fortement positive.

Le 7 janvier 1939, on commence la chrysothérapie avec gluconate de calcium intraveineux. L'amélioration après un mois de traitement est notable mais incomplète. On commence alors le traitement de Pönnedorf, le 18 février 1939. Les crises s'arrêtent complètement après quelques semaines. Le 1^{er} juillet, après quatre mois de traitement, le malade n'a plus eu aucune crise. Examiné de nouveau en avril 1940, on notait une reprise des crises d'asthme, depuis quelques mois, les caractères cliniques des crises étaient sensiblement les mêmes qu'avant le traitement.

OBSERVATION XIX. — *Hypersensibilité à la tuberculine.*
Guérison de l'asthme.

M^{me} Bin... Elise, 45 ans, sans profession, vient consulter pour la première fois à l'hôpital Necker le 5 novembre 1938 pour des crises d'asthme dont le début remonte au mois d'avril 1937. Les crises sont relativement espacées, survenant presque chaque mois, mais avec entre temps un état de gêne respiratoire à peu près continu. L'état général est médiocre. Amaigrissement de 18 kilos depuis un an.

La malade présente l'hiver des rhino-trachéo-bronchites répétées. Elle est très nerveuse, caractère instable, léger tremblement, et tachycardie à 96. Sa mère est décédée d'une pneumopathie aiguë. Son mari est bien portant. Elle a eu un enfant décédé huit jours après sa naissance (méningite).

A l'examen : l'auscultation des poumons ne montre pas de signes adventices. Cœur normal. Tension artérielle 9 - 6 1/2. Réflexes tendineux très vifs, cuti-réaction très fortement positive.

A la radiographie pulmonaire : Accentuation des ombres vasculaires, surtout à droite. Combblement du sinus costo-diaphragmatique droit. Pas de taches parenchymateuses.

Après une série de crisalbine et gluconate de calcium en injections intraveineuses, et autohémothérapie, on obtient, le 12 décembre 1938, une grosse amélioration. Les cuti-réactions à la tuberculine faites chaque semaine provoquent au début une forte réaction locale. On augmente progressivement le nombre des stries. Le 15 février 1939, on note une amélioration considérable de l'état asthmatique, ainsi que des troubles généraux. Malade plus calme, de caractère moins instable. Le 15 mars 1939, les crises ont totalement disparu mais ont fait place à un coryza aigu. On note depuis le début du traitement, c'est-à-dire en 5 mois, une reprise de poids de 19 kilos. En juin 1939, l'amélioration a persisté. Il ne s'est produit aucune crise d'asthme depuis le mois de février, mais depuis quelque temps le malade tousse et crache beaucoup. On continue à entretenir quatre scarifications tous les 15 jours. Le 9 août 1939, la guérison de l'asthme se maintient. On note quelques douleurs épigastriques 3 heures après le repas. On continue les scarifications à la tuberculine. En avril 1940, on ne notait aucune crise depuis la fin du traitement. L'état général était satisfaisant.

En résumé, asthme d'apparition récente chez un malade dont les troubles vago-sympathiques semblent en rapport avec une perturbation endocrinienne d'hyper-

thyroïdie. Antécédents de rhino-bronchites répétées, grande sensibilité à la cuti-réaction. Efficacité de la tuberculinothérapie suivant la méthode de Pönndorf.

OBSERVATION XX. — *Tuberculinothérapie chez un asthmatique ne présentant pas d'atteinte pulmonaire radiologiquement décelable, mais une cuti-réaction très fortement positive. Amélioration très importante mais passagère.*

M^{me} Bar... Marcelle, âgée de 21 ans, consulte le 6 mai 1936 pour un asthme dont les crises ont débuté en juin 1935 et se sont aggravées au point d'aboutir à une dyspnée continue, absolument intolérable, avec paroxysmes quotidiens. Il existe de nombreuses parentés morbides : urticaire, rhume des foins, migraines. L'éphédrine est mal supportée. Les crises sont atténuées par la fumigation de poudre Legras. Des cautérisations nasales n'ont amené aucune amélioration.

Après 12 injections de crisalbine, la malade n'a plus présenté qu'une crise quotidienne pendant 3 mois.

La cuti-réaction est très fortement positive et provoque une réaction générale, T° 38°6, alors que la radiographie pulmonaire est sensiblement normale. L'éosinophilie sanguine est élevée à 4 %.

On décide, devant l'importance de la cuti-réaction, de continuer la tuberculinothérapie par la méthode de Pönndorf, et l'on obtient chaque fois une poussée thermique à 38°5.

Après 12 cuti-réactions, la malade reste 23 jours sans présenter de crise d'asthme. Un coryza spasmodique survient alors, suivi de crises dyspnéiques. On décide de reprendre la chrysothérapie et l'autohémothérapie.

OBSERVATION XXI. — *Asthme et manifestations radiologiques de tuberculose pulmonaire discrète. Hyperallergie tuberculinique. Amélioration très notable.*

M^{me} Mic... Renée vient consulter le 15 avril 1937; âgée de 37 ans, présente depuis 1931 des crises d'asthme dont l'aggravation a été particulièrement marquée dans les trois derniers mois, obligeant la malade à garder le lit. Crises quotidiennes matin et soir, avec expectoration abondante, ne cédant qu'à l'évartmine.

Antécédents : Rhino - trachéo - bronchites répétées en période humide et froide; bronchite grave, en 1931, a précédé l'asthme; eczéma séborrhéique des sourcils.

A l'examen : Respiration typique d'asthmatique avec nombreux râles secs disséminés. T.A. 12-9.

Radiographie pulmonaire le 18 avril 1939. A droite : scissure interlobaire visible, taches de la région apicale; *éosinophilie sanguine* : 4 %.

Du 19 avril au 5 juillet 1939, la malade reçoit 14 injections intraveineuses de crisalbine, en même temps que l'on applique la tuberculine par scarifications cutanées.

Réaction focale : on note une recrudescence des crises lors des 3 premières injections et applications de tuberculine. — *Réaction locale :* très visible plus de 15 jours après la cuti-réaction. Dès les premiers jours de mai, atténuation des crises et disparition complète au bout de quelques semaines. *Le 5 juillet*, on cesse le traitement : la malade va tout à fait bien.

En résumé : grosse amélioration d'un état de mal asthmatique avec séquelles radiologiques et hyperallergie tuberculinique.

OBSERVATION XXII. — *Asthme et séquelles radiologiques, cuti-réaction fortement positive. Amélioration par la tuberculinothérapie.*

M^{me} Mai... Marcelle, âgée de 32 ans, employée de commerce, vient consulter le 15 septembre 1938 pour des crises d'asthme apparues pour la première fois en 1918, après une bronchite très importante. Aggravées depuis cette époque, les crises se reproduisent chaque jour et chaque nuit. Il n'existe dans les antécédents ni eczéma, ni urticaire, ni migraines.

Antécédents familiaux : Mère asthmatique, décédée à 53 ans, père gazé de guerre, décédé de tuberculose pulmonaire à 69 ans.

L'éosinophilie sanguine est à 5 %.

Radiographie pulmonaire : calcifications assez nombreuses, pachypleurite apicale droite.

Cuti-réaction très fortement positive.

Après une série de 12 injections intraveineuses de Crisalbine et gluconate de calcium, associées à l'auto-hémothérapie, on obtient une amélioration notable, disparition des crises pendant la durée du traitement; cette amélioration, toutefois, ne persiste que jusqu'au 15 novembre 1938.

On décide alors de reprendre la chrysothérapie et le gluconate de calcium en lui associant la tuberculinothérapie (Pönnndorf); chaque semaine, on injecte 0 cgr. 05 de crisalbine et gluconate de calcium et l'on fait une application de tuberculine en augmentant peu à peu le nombre des stries. On ne dépasse pas 12 stries à chaque séance.

Le 7 février 1939, on note une amélioration considérable, la disparition des crises est à peu près complète;

toutefois, étant donnée la fatigue générale et l'amaigrissement de 5 kilos, on diminue le nombre des stries à 4. Le traitement est poursuivi avec le même succès jusqu'au 19 août 1939, la guérison a persisté, la malade n'a pas présenté de crises depuis près de 7 mois, toutefois, son poids avait encore baissé. Il était de 54 kilos à la fin du traitement et elle ressentait une grande lassitude générale.

En résumé, succès de l'association tuberculinothérapie et chrysothérapie chez une femme dont l'asthme durait depuis 20 ans, avec crises au moins bi-quotidiennes, antécédents de tuberculose familiale certains, manifestations personnelles de tuberculose abortive radiologiquement décelables.

III) Antigénothérapie de l'asthme tuberculeux

On sait qu'après avoir préparé un antigène méthylique extrait des B. K., Nègre et Boquet ont constaté que les lapins tuberculeux traités par cet antigène survivaient plusieurs semaines et même plusieurs mois aux témoins.

Les résultats satisfaisants obtenus par différents auteurs dans la tuberculose humaine, ont permis d'étendre cette thérapeutique à de nombreuses variétés de tuberculose : toutefois, si la tuberculose pulmonaire est souvent influencée très favorablement par l'antigène méthylique, c'est surtout dans les tuberculoses cutanées et ganglionnaires que les résultats les plus heureux ont été signalés. SAYÉ et SEIX, ALMEIDA et SANTOS, dans des cas de tuberculose atypique, rhumatisme de Poncet, poussées bronchitiques, asthme, ont utilisé avec succès l'antigène méthylique.

M. A. JACQUELIN a, depuis de nombreuses années, appliqué l'antigène méthylique aux tuberculoses atypiques et plus particulièrement à l'asthme.

La technique qu'il conseille et que nous avons utilisée, est la suivante : injections sous-cutanées tous les

quatre jours d'antigène dilué. On commencera par 1/10^e de cc. et l'on augmentera d'un 1/10^e de cc. à chaque injection.

Les mêmes doses seront utilisées pour l'antigène pur, de façon à injecter 1 cc. en fin de traitement.

Il n'est pas rare, comme dans la tuberculinothérapie dont elle n'est qu'un dérivé, de noter au début de l'antigénotherapie des réactions focales et générales qui s'amendent rapidement au cours du traitement.

OBSERVATION XXIII. — *Catarrhe rhino-laryngo-bronchique, antécédents bacillaires familiaux, manifestations radiologiques importantes. Guérison.*

M^{me} C..., âgée de 53 ans, professeur de piano, consulte en avril 1938, pour bronchite, laryngite et catarrhe nasal, manifestations dont le début remonte à l'hiver 1935. Depuis cette époque, chaque hiver a coïncidé avec des poussées bronchiques disparaissant à la belle saison.

Dans les antécédents, on note à 18 ans une bronchite avec congestion pulmonaire grave dont la convalescence très pénible a nécessité un repos prolongé. En 1926, cholécystectomie pour lithiase vésiculaire. Il est à noter qu'au cours de son enfance, la malade a vécu au contact d'un bacillaire. Elle a eu 9 frères et sœurs dont 4 sont décédés en bas âge sans qu'elle puisse donner de précisions à cet égard.

On prescrit, en avril 1938, un traitement d'extrait parathyroïdien avec belladone et hypophosphite de chaux. Cette thérapeutique est abandonnée après plusieurs semaines sans qu'aucune amélioration ait pu être notée.

La cuti-réaction étant très efflorescente, on demande un cliché radiographique des poumons le 12 juin 1939. Celui-ci montre de nombreuses et volumineuses calcifications surtout dans le champ pulmonaire gauche et des travées opaques sous-claviculaires droites et gauches. On décide alors d'instituer un traitement à l'antigène méthylé dilué puis pur. La malade en reçoit 20 injections.

A la suite de ce traitement, les troubles respiratoires s'amendent considérablement, sans récurrence, malgré un épisode grippal au cours de l'hiver 1939-1940.

Examinée de nouveau le 23 octobre 1940, M^{me} C... était en parfait état de santé et ne présentait aucune manifestation catarrhale.

OBSERVATION XXIV. — *Dyspnée permanente. Bronchites à répétition et troubles endocriniens frustes. Séquelles radiologiques nettes. Guérison.*

M^{me} P... C..., infirmière, âgée de 42 ans, vient consulter pour des crises d'asthme dont le début remonte à 1918. A l'âge de 20 ans, elle fit un épisode aigu grave, à la suite duquel elle fit chaque hiver des bronchites répétées. Entre ces poussées bronchitiques, elle accuse des crises de dyspnée avec respiration sifflante. Ces crises apparaissent en période humide et froide et sont plus marquées au moment des règles, précédées d'un picotement laryngé de toux, ces épisodes paroxystiques sont apyrétiques. Ils se terminent par une phase d'hypersécrétion modérée, expectoration claire muqueuse. L'éphédrine est habituellement efficace pour obtenir la sédation de la crise. Dans l'intervalle des crises, la malade reste légèrement essouffée, elle ne tousse pas et ne crache pas.

Antécédents : Mariée, deux enfants bien portants.

L'examen montre de nombreux râles de bronchite disséminés dans les deux champs pulmonaires. Par ailleurs, rien à signaler, si ce n'est des règles peu abondantes. On prescrit le 23 novembre 1938 un traitement d'Emgé Lumière par voie intraveineuse. Autohémothérapie et soluprotine Roche, 2 fois par semaine ; dans l'intervalle des règles, une injection de benzo-gynoestyl par semaine. Ce traitement amène un résultat satisfaisant mais passager. En février 1940, reprise de l'oppression et de l'essoufflement.

La radiographie pulmonaire, tirée le 25 novembre 1938, avait montré un effacement du sinus costo-diaphragmatique droit, et des arborisations opaques intercléido-hilaires droites et gauches. La cuti-réaction est fortement positive. On institue le traitement à l'antigène méthyllique le 11 mars 1939. Dès le 22 avril 1939, l'asthme est extrêmement amélioré, au plus persiste-t-il une gêne légère au lever, le matin.

Les premières injections d'antigène ont été suivies d'une réaction générale, poussées thermiques assez importantes, qui ont disparu au cours du traitement. Nous avons eu l'occasion de la voir de nouveau le 19 octobre 1940, elle avait un excellent état général et la guérison s'était maintenue depuis la fin du traitement.

OBSERVATION XXV. — *Asthme et manifestations de la diathèse exsudative, améliorés par cautère et antigène méthylique.*

M^{me} Plo..., âgée de 44 ans, consulte le 15 février 1937, à l'hôpital Broussais, pour asthénie, amaigrissement, et surtout toux quinteuse ramenant une expectoration muqueuse et muco-purulente.

Antécédents : Pleurésie gauche en 1917 qui a duré plusieurs mois. Depuis cette époque, M^{me} P... a présenté presque chaque hiver des rhino-trachéo-bronchites répétées.

L'examen de l'appareil respiratoire donne peu de renseignements, pas de bruits adventices. Les bruits du cœur sont normaux. T.A. 14-8. Les autres appareils sont indemnes. La recherche des B.K. dans les crachats est négative; on obtient une rapide amélioration par l'application d'un cautère que l'on entretient plusieurs mois. Ce n'est que deux ans plus tard, le 18 février 1939, que la malade revient à nouveau consulter, présentant les mêmes phénomènes.

On commence une série d'injections d'antigène méthylique, solution diluée, et dès les premières piqûres, on note une amélioration considérable. A la 9^e injection, la toux et l'expectoration ont à peu près disparu ainsi que la psychasthénie dont se plaignait la malade. L'état général s'est relevé.

OBSERVATION XXVI. — *Asthme rebelle, dyspnée continue, amélioré par l'aurothérapie associée à l'antigène méthylique.*

M^{me} Per..., âgée de 35 ans, vient consulter le 30 août 1938 pour un asthme intense apparu 2 ans auparavant;

actuellement, dyspnée continue avec paroxysmes tous les 3 ou 4 jours. L'expectoration qui survient alors est peu abondante, banale, grisâtre. Aucun médicament : éphédrine, évatmine n'a apporté de soulagement.

Il existe des antécédents familiaux d'asthme : La mère et une sœur sont asthmatiques ; la fille de la malade présente des poussées d'urticaire assez fréquentes. L'examen somatique ne révèle rien de particulier.

La radiographie pulmonaire montre des taches apicales gauches avec travées scléreuses sous-claviculaires.

L'expectoration contient des cellules éosinophiles.

L'éosinophilie sanguine est à 8 %.

Après une série de crisalbine et calcium Plé en I.V., on obtient une amélioration très importante. Les crises ont disparu mais il persiste une certaine gêne respiratoire à l'état permanent.

On commence alors les injections d'antigène méthyllique le 7 janvier 1939 ; on note aux premières injections une réaction focale asthmatique et une réaction générale T° 38°. Au mois de mai 1939, on ne notait aucune crise d'asthme depuis janvier, avec disparition complète de l'oppression.

IV) Incidents de la tuberculinothérapie

Des incidents peuvent s'observer au cours du traitement. Ils ne sont pas l'apanage de l'une ou de l'autre des méthodes, toutes peuvent les provoquer. Sans revenir sur les manifestations générales et focales liées à l'injection elle-même, nous citerons la possibilité de troubles digestifs et hépatiques, tels que : douleurs de l'hypochondre droit, nausées, vomissements bilieux, subictère conjonctival. Nous nous sommes étendus longuement au chapitre III, à propos des injections de tuberculine brute, sur la pathogénie de ces incidents : on peut admettre qu'il s'agit vraisemblablement d'une élimination toxinique liée à la réaction focale, qui expliquerait l'importance de la participation hépatique.

Dans le domaine pratique, il faudra réserver l'emploi des fortes doses de tuberculine, aux malades indemnes de toute défaillance hépato-vésiculaire, ou digestive. De plus, on aura intérêt à faire observer certaines restrictions alimentaires, voire même la diète, le repos plus ou moins complet le jour de l'injection ou de l'application tuberculinique. Nous avons signalé l'importance de faire précéder chez ces

malades la tuberculinothérapie, d'un traitement opothérapique, hépatique, de la prise de cholagogues, d'une cure hygiéno-diététique appropriée.

OBSERVATION XXVII. — *Tuberculinothérapie. Amélioration de l'asthme mais apparition de troubles digestifs aux doses importantes de tuberculine.*

M. R... Vincent, âgé de 45 ans, entre le 23 mars 1938, salle Vernois, à l'hôpital Necker, pour une crise d'asthme dont le début remonte à 1933, à cette date il ne s'agissait pas de crises typiques mais de toux spasmodique avec expectoration. Les crises franches de dyspnée paroxystique surviennent en 1936. A l'entrée dans le service, la dyspnée est continue, bruyante, avec sifflement laryngé, toux quinteuse, l'expectoration abondante, 300 à 400 cc. muco-purulente, ne contient pas de B.K. L'état général est médiocre, amaigrissement de 3 à 4 kg. depuis un an. L'auscultation des poumons montre de nombreux râles à grosses bulles, disséminés dans les deux champs.

La formule sanguine révèle une éosinophilie à 6 %.

Enfin la radiographie pulmonaire donne une image de sclérose importante sous-claviculaire droite. A gauche, travées fibreuses apicales.

Antécédents personnels : Hospitalisé à plusieurs reprises depuis 1933, pour amaigrissement, toux, expectoration muco-purulente; à chaque hospitalisation, absence de B.K. dans l'expectoration.

— Le 2 avril 1938 : 2/10 mmgr. de tuberculine; pas de réaction.

— Le 9 avril : 4/10 mmgr. de tuberculine; réaction très forte, T° 39°9; dyspnée nocturne intense, pendant plusieurs jours expectoration abondante.

-- Le 16 avril : 5/10 mmgr.; réaction générale modérée, T° 38, réaction focale, dyspnée, toux.

-- Le 23 avril : 7/10 mmgr.; répétition des mêmes phénomènes.

— Le 7 mai : 1 mmgr.

— Le 14 mai : 2 mmgr.; absence de réaction.

— Le 28 avril : 8/10 mmgr.

— Le 17 mai : 3 mmgr.; T° 39 et crise d'asthme le soir de l'injection.

— Le 21 mai : 4 mmgr.

-- Le 28 mai : 5 mmgr.; réaction générale et focale le lendemain de l'injection; T° 38; expectoration abondante.

— Le 4 juin : 7 mmgr.; amélioration de l'asthme.

— Le 11 juin : 10 mmgr.

— Le 18 juin : 1 cgr. 5.

— Le 25 juin : 2 cgr. L'asthme est très amélioré, tendance exsudative marquée, état général satisfaisant.

On maintient le traitement pendant un mois à raison de 3 cgr. de tuberculine par semaine. La réaction générale est relativement faible, la réaction focale est nulle; par contre, l'asthme est très amélioré, les crises ont disparu. Seule persiste l'expectoration. L'état général s'est amélioré, le poids est passé de 46 kg. à 48 kg. 700.

Le traitement se poursuit en augmentant les doses de façon très lente et très progressive, les réactions générales du malade étant particulièrement violentes. A partir du 12 novembre 1938, on note pour des doses relativement faibles : 5 cgr., 7 cgr., 10 cgr., de très fortes réactions générales. T. 39° dans la journée qui suit l'injection. Des troubles digestifs surviennent alors, caractérisés par des douleurs à l'épigastre et à l'hypocondre droit, nausées et parfois vomissements; on interrompt le traitement le 21 janvier 1939; le malade n'avait plus

eu de crises d'asthme depuis le mois de juin. Son état général demeurerait stationnaire.

OBSERVATION XXVIII. — *Amélioration passagère de l'asthme après la tuberculinothérapie, réaction digestive à la tuberculine.*

M. S... François, âgé de 30 ans, pâtissier, vient consulter le 15 octobre 1938 pour des crises d'asthme apparues 2 ans auparavant. La première crise a été précédée d'un épisode pulmonaire aigu, à la suite duquel les crises ont récidivé assez irrégulièrement, plus fréquentes en hiver elles durent plusieurs heures et surviennent indifféremment le jour ou la nuit; elles s'accompagnent d'une hypersécrétion rhino-bronchique importante. L'éphédrine est le plus souvent efficace. On relève dans les antécédents personnels de nombreuses crises d'urticaire et de prurit. Les digestions sont pénibles et paraissent entraîner des crises d'asthme. Enfin, on note dans les semaines qui ont précédé une sensibilisation nette à la farine.

A l'examen : nombreux râles de bronchite. T.A. : 12-8. Cœur normal.

Sur la radiographie pulmonaire : on découvre quelques nodules calcifiés disséminés dans le champ pulmonaire droit. La scissure interlobaire est visible.

Cuti-réaction fortement positive.

Un traitement par l'hyposulfite de soude et autohémothérapie n'amène qu'une faible amélioration à la 15^e injection.

La tuberculinothérapie, commencée le 14 février 1939, provoque rapidement une réaction générale importante. On note une régression très nette puis la disparition des

crises au cours des deux premiers mois de traitement. Toutefois chaque injection de tuberculine provoque une réaction digestive : inappétence, douleurs de l'hypochondre droit.

On atteint ainsi : 55 cgr. le 13 juin 1939; 60 cgr. le 24 juin; 70 cgr. le 6 juillet. Les crises reparaissent à cette date de façon extrêmement violentes.

En résumé : crises d'asthme chez un sujet sensibilisé à la farine, avec élément hépatique important, et séquelles radiologiques d'une bacillose abortive.

Echec du traitement de désensibilisation. Amélioration partielle mais passagère par la tuberculinothérapie. La dyspnée est telle le 22 juillet que l'on décide l'hospitalisation pour faire un abcès de fixation. Amélioration immédiate. Le malade quitte le service le 7 août, n'ayant plus aucune crise d'asthme. Mobilisé en septembre 1939, à Dijon, il a fait une bronchite et a été réformé temporairement. Son état général était à cette époque satisfaisant.

V) Accidents de la tuberculinothérapie

Réveil d'une tuberculose ancienne

Lésions évolutives

Le réveil d'une tuberculose ancienne et sa transformation en lésions rapidement évolutives est chose rare chez un asthmatique. Néanmoins, une telle éventualité toujours possible, montre qu'on ne saurait utiliser d'une façon systématique la tuberculinothérapie, pour tous les asthmes tuberculeux. On évitera, en particulier, la tuberculine, dans les formes avec lésions parenchymateuses importantes à la radiographie. Encore faut-il reconnaître que la tuberculine a été utilisée avec de nombreux succès chez des tuberculeux à expectoration bacillifère.

On ne saurait, en conséquence, pratiquer, sans surveillance clinique minutieuse, la tuberculinothérapie de l'asthme.

A vrai dire, un tel cas est extrêmement rare. En l'espace de plusieurs années, alors que la consultation d'asthmatiques était suivie par un grand nombre de malades, ce cas est demeuré unique.

OBSERVATION XXIX. — *Asthme datant de l'enfance. Séquelles radiologiques de tuberculose pulmonaire. Echec de la tuberculinothérapie. Remaniement des lésions et bacilloscopie positive.*

M^{me} Fou..., âgée de 34 ans, consulte le 27 octobre 1938 pour des crises d'asthme dont le début remonte à 1912, alors que la malade avait huit ans; les crises ont diminué à la puberté pour reprendre à 25 ans, à la suite d'une forte bronchite. Elles ont diminué de nouveau en 1932 à l'occasion d'une grossesse pour disparaître complètement, et ne se sont reproduites qu'après l'accouchement. Une deuxième grossesse en 1936 amène la disparition transitoire de l'asthme. Actuellement crises violentes et répétées, état général médiocre, amaigrissement de 20 kgs depuis l'âge de 25 ans; présente de l'eczéma des mains lorsqu'elle fait des lessives.

Antécédents : eczéma du nourrisson, grippe et broncho-pneumonie en 1932. La cuti-réaction est positive assez fortement. La radiographie pulmonaire montre de gros nodules calcifiés sur toute la hauteur du hile gauche. Le traitement par le gluconate de calcium et la crisalbine amène une amélioration importante des crises et de l'état général.

On décide en décembre la tuberculinothérapie.

— Le 17 décembre 1938 : 1/2 mmgr. de tuberculine ne provoque aucune réaction, ni focale, ni locale, ni générale.

— Le 24 décembre 1938 : 1 mmgr. entraîne une légère fatigue générale sans poussée fébrile.

— Le 31 décembre 1938 : 1 mmgr. 5.

— Le 7 janvier 1939 : 2 mmgr.; aucune réaction; on ne note pas de crise.

— Le 14 janvier 1939 : 3 mmgr. provoquent une réaction locale et focale.

--- Le 21 janvier 1939 : 3 mmgr. entraînent dans la nuit qui a suivi l'injection une forte crise d'asthme.

On augmente progressivement par la suite pour atteindre 5,5 mmgr. le 11 février, sans noter de crise d'asthme.

Toutefois, à cette date, la malade se sent fatiguée et la recherche des B.K. dans les crachats se montre positive, le 25 février; on interrompt alors la tuberculinothérapie.

CONCLUSIONS

Au cours de cette étude, nous n'avons envisagé que les modalités cliniques de l'asthme tuberculeux et le traitement étiologique qu'il comporte. Nous n'avons pas voulu traiter la thérapeutique immédiate, celle de la crise elle-même. Il est bien évident que cette thérapeutique, essentiellement symptomatique, par des médications spasmolytiques, ou sympathicomimétiques, ne comporte pas d'indications particulières, sauf, toutefois, en ce qui concerne les médications excitantes de l'orthosympathique, assez souvent mal tolérées. C'est pourquoi nous insistons sur l'intérêt, dans les grandes formes dyspnéiques, de l'oxygénothérapie sur laquelle le professeur Binet et ses élèves ont publié de nombreux travaux.

En résumé : Les caractéristiques cliniques de l'asthme tuberculeux sont les suivantes :

1° Asthme et tuberculose évolutive coexistent rarement. La tuberculose pulmonaire chez les asthmatiques est en règle pauci-symptomatique.

2° On s'aidera, pour la dépister, des moyens habituels cliniques, radiologiques, bactériologiques, et des épreuves complémentaires : cuti-réaction, intradermo-réaction, tuberculine-test.

3° L'asthme tuberculeux a un caractère rebelle et tenace ; il est peu influencé par les protéines hétérogènes, mais il est aggravé par l'humidité et le froid et réagit mal aux excitants de l'orthosympathique.

4° Les notions classiques de la pathogénie de l'asthme sont intégralement applicables à l'asthme tuberculeux. L'allergie serait une manifestation d'anaphylaxie : La sensibilisation de l'asthmatique aux protéines bacillaires justifiant la thérapeutique spécifique désensibilisante : *la tuberculinothérapie*.

5° La tuberculinothérapie peut être appliquée suivant l'une ou l'autre des méthodes.

Les injections de tuberculine brute diluée donnent plus facilement la triple réaction focale, locale et générale, au début du traitement. Il est habituel de voir ultérieurement ces réactions disparaître très vite. On utilisera toujours des doses suffisantes et progressivement croissantes. On pourra utilement terminer la cure de désensibilisation par des injections d'émulsion bacillaire.

La méthode de Pönndorf sera réservée plus volontiers aux formes s'accompagnant d'une cuti-réaction particulièrement efflorescente. La réaction focale

y est en général peu intense. C'est pourquoi elle sera le traitement de choix des asthmes associés à des insuffisances hépato-digestives importantes, ainsi que des asthmes graves où elle succédera ou sera associée à la chrysothérapie.

L'antigène méthylique aura surtout ses indications dans les formes intermédiaires où l'on redoutera des réactions focales, brutales, mais sans efflorescence importante de la cuti-réaction, ainsi que dans des formes associées à des tuberculoses ganglionnaires et articulaires.

6° Les incidents peu graves de la tuberculinothérapie sont liés aux intolérances hépato-digestives qui doivent faire proscrire des doses élevées ou rapidement croissantes chez les sujets fragiles.

7° Le réveil d'une tuberculose pulmonaire est exceptionnel et la possibilité d'un tel accident ne sera une contre-indication à la méthode que dans les formes s'accompagnant d'une participation parenchymateuse importante.

8° Les résultats que nous avons obtenus par la tuberculinothérapie dans l'asthme sont les suivants : dans 75 % des cas, disparition plus ou moins rapide des crises d'asthme.

Mais au cours de l'année qui a suivi l'arrêt du traitement, nous avons enregistré environ 60 % de récives. Celles-ci ont presque toutes été moins fortes

que les crises initiales et toujours plus espacées qu'elles.

L'amélioration partielle est survenue dans 15 à 16 % des cas. Les crises n'avaient pas disparu, mais avaient diminué d'intensité et s'étaient espacées. Dans 5 à 10 % des cas, nous avons constaté un échec pur et simple de la thérapeutique.

Nous avons cherché d'abord les causes de ces récives.

L'une des plus fréquentes, tient comme l'écrit le professeur CEVEY, à l'insuffisance de prolongation du traitement et à l'utilisation de doses trop faibles.

D'autre part, il semble que le surmenage, les chocs moraux soient à l'origine de réveils de l'asthme, et les événements des mois précédents nous en ont apporté des preuves nouvelles.

Ce ne sont pas les seules causes. Nous pensons que la désensibilisation tuberculinique de l'organisme ne peut pas être définitive. Cette notion classique doit-elle être un obstacle à toute tentative de désensibilisation spécifique de l'asthme tuberculeux ? Nous ne le croyons pas. Autrement dit, qu'adjoindre à la tuberculine pour que son efficacité soit durable ?

C'est là qu'interviendront, selon les cas : la cure hygiéno-diététique, l'opothérapie hépatique, les médications cholagogues, le régime hypotoxique, le repos, la climatothérapie, l'héliothérapie, les sels d'or. La désensibilisation tuberculinique restera le traitement

de fond que consolidera tout un ensemble de médications adjuvantes.

Quant aux échecs, les uns paraissent liés à l'insuffisance des réactions focales et générales, ce qui est souvent le cas pour la technique de Pönnndorf. Certains tiennent à une prolongation insuffisante de la thérapeutique. Le soulagement des crises, en effet, peut ne survenir qu'après plusieurs semaines de traitement. D'autres, enfin, à l'importance même des lésions qu'exacerbent les injections tuberculiniques, cas, à la vérité, fort rare.

VU : *Le Doyen,*
A. BAUDOUIN.

VU : *Le Président de la Thèse,*
LÉON BINET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Directeur de l'Ecole Normale Supérieure
chargé des fonctions de Recteur
de l'Académie de Paris,
CARCOPINO.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERT. — Réactions focales dans la tuberculose pulmonaire. (*Zeischrift für Tuberkulose*, t. XLVI, f. 4, 1926, pp. 262-270.)
- ALDUY. — Asthme et tuberculose. (*Thèse Paris*, 1933.)
- AMEUILLE et KUDELSKI. — Le problème des tuberculoses abortives. (*La Presse médicale*, 10 oct. 1936.)
- AMREIN. — Sur la tuberculinothérapie et particulièrement sur la méthode sous-épidermique de Sahli. (*Brauersbeitrag*, n° 61, fasc. 2, mai 1935, pp. 161-171.)
- AMSLER. — Tuberculoses pulmonaires aiguës chez les asthmatiques. (*Le Monde Médical*, n° 834, 1^{er} octobre 1933.)
- ANCIBURE. — Asthme et tuberculose. (*Bulletin Médico-Climatique de Cambo*, n° 32, 1934.)
- ARLOING, LANGERON, BENOIST. — Anaphylaxie respiratoire expérimentale. Influence localisatrice des lésions tuberculeuses pulmonaires sur les accidents anaphylactiques du cobaye. (*C. R. Académie de Médecine*, t. LXXXVIII, 17 octobre 1922.)
- BARD. — Formes cliniques de la tuberculose pulmonaire. (1901, Doin, éditeur.)
- BAUDOUIN. — Les cortico-pleurites intriquées. (*Thèse, Paris*, 1938.)

- BENDA. — L'építuberculose de l'adulte. (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 1^{er} octobre 1936, p. 437.)
- BENDA et MOLLARD. — Les poussées fluxionnaires au cours de la tuberculose pulmonaire. (*Presse Médicale*, 7 mai 1938, n° 37, p. 732.)
- BERNARD (M.-A.). — Asthme et tuberculose pulmonaire. (*Congrès international de l'asthme*. Le Mont-Dore. 4-5 juin 1932.)
- BESREDKA. — La tuberculine, l'anaphylaxie et le phénomène de Koch. (*Presse Médicale*, 4-7 déc. 1940.)
- BERG. — Considérations sur la valeur des injections sous-cutanées de tuberculine faites dans un but diagnostique. (*Wiener Medizinische Wochenschrift*, n° 27, 30 juin 1928, pp. 865-872.)
- BEZANÇON et DE JONG. — Asthme et tuberculose. (*Paris-Médical*, n° 1, 1^{er} janvier 1921.)
- Asthme et sclérose pulmonaire, l'asthme intriqué. (*Presse Médicale*, 8 déc. 1920.)
- BEZANÇON, JACQUELIN (A.) et CÉLICE. — Le démembrement de l'emphysème. (*Journal Médical Français*.)
- BEZANÇON et JACQUELIN (A.). — Hémoptysies et troubles vaso-moteurs. (*Presse Médicale*, 5 juin 1929.)
- BINET (L.) et BURSTEIN. — Le broncho-spasme et la broncho-dilatation. (*Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 17 février 1939, n° 6.)
- Broncho-spasme et broncho relâchement obtenus en partant de la voie aérienne. (*Presse Médicale*, 3-6 avril 1940.)
- BINET (L.) et SRTUMZA. — L'éphédrine et ses dérivés dans le traitement de la dyspnée. (*Presse Médicale*, 16 janvier 1940.)

BIOLAKUR. — Les états asthmatiques, séquelles d'infection tuberculeuse. Clinique de la symbiose tuberculeuse. (*Zeitschr. f. Tuberk.*, t. XLIX, fasc. 6, 1928, p. 440.)

BOUYEYRON. — A propos de la tuberculinothérapie de l'asthme typique ou larvé. (*Lyon-Médical*, 55^e année, t. CXXXII, n° 5, 10 mars 1923.)

BURCHARD. — Résultats de la vaccination selon la méthode de Pönn Dorf. (*Munch. med. wochenschr.*, 12 décembre 1924, n° 50, p. 1.754.)

BURNAND. — Tuberculose latente. Les états bacillaires chroniques. (*Revue de la tuberculose*, 1921, n° 1, p. 26.)

— Le rôle de la tuberculose chez les patraques. (*Revue de la tuberculose*, t. II, n° 6, juin 1936, pp. 674-693.)

BURNAND. — Les syndromes d'imprégnation tuberculeuse. (Masson, 1938.)

BRUHL. — Résultats à longue échéance du traitement à la tuberculine. (*Die tuberkulose*, t. X, n° 10, 20 oct. 1930.)

CANETTI et LACAZE. — L'évolution à longue échéance de la sensibilité tuberculinique humaine. (*Bulletin de la Société médicale des Hôpitaux de Paris*, 25 novembre 1940.)

CARRANZA. — Asthme et tuberculose. (*Wiener Mediz. Wochenschr.*, t. LXXXIV, n° 44, oct. 1934.)

CAUSSADE et AMSLER. — Asthme et tuberculose pulmonaire dissociés dans la descendance. Asthme de la première enfance et tuberculose pulmonaire. Asthme et polypnée paroxystique intriqués chez un tuberculeux pulmonaire. (*Bulletin et Mémoire Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, n° 17, 17 mai 1935.)

— Y a-t-il parfois une liaison entre l'asthme et la tuberculose ? (*Société Méd. des Hôp. de Paris*, 22 mai 1936, n° 18, 1^{er} juin 1936.)

CÉLICE. — Asthme et tuberculose. (*Riforma Medic.*, 13 juin 1936, p. 816.)

CEVEY. — *Pour guérir les tuberculeux*. (Paris, 1930, Baillière, édit.)

— Les résultats éloignés de la tuberculinothérapie. (*Revue de la tuberculose*, 9 avril 1932, pp. 646-661.)

CHEINISSE. — La tuberculinothérapie d'après la méthode de Pönnndorf. (*Presse Médicale*, n° 28, 7 avril 1923, p. 325.)

COSNIER. — De la vaccination antituberculeuse curative de l'asthme, et le rhumatisme tuberculeux. (*Thèse Lyon*, 1925.)

DECHAUME-MONTCHARMONT. — Etude radiologique de l'asthme. (*Thèse Paris*, 1939.)

DEITZ. — Thérapeutique tuberculinique percutanée. (*Zeitschr. f. Tuberk.*, t. LXXV, n° 5, 6 juillet 1936, p. 323.)

DESBOUIS. — Contagion dans des cas d'emphysème ou d'asthme secondaire à des scléroses pulmonaires. (*Bull. Acad. Méd.*, 1^{er} décembre 1931.)

DIAZ JIMENEZ. — Asma y tuberculosis. (*Revista española de tuberculosis*, n° 1, 1^{er} avril 1930, p. 4.)

DUDAN. — Contribution au traitement de l'asthme dit essentiel. (*Schweizerischen Mediz. woch.*, n° 6, janv. 1931.)

— De la climatologie et de la chrysothérapie de l'asthme. (*Presse Médicale et climatique*, 15 janvier 1935.)

- Considérations pathogéniques et thérapeutiques sur l'asthme. Essais de classification. (*Separat. aus der Praxis - Schw. Rund. f. Med.*, n° 23, 8 juin 1939.)
- DUMAREST. — Des névroses et névrites du pneumogastrique dans l'asthme tuberculeux. (*Bull. Méd.*, 20 janvier 1906.)
- DUMAREST et MAROTTE. — Les bronchites tuberculeuses. (*Revue de la tuberculose*, n° 2 et 3, 1920, p. 123.)
- EISNER. — La cutithérapie de la tuberculose. (*Soc. d'études de la tuberculose*, 14 mars 1931, pp. 749-767.)
- EPCHTEIN. — De l'asthme tuberculeux essentiel. (*Thèse Lyon*, 1906.)
- EPSTEIN. — Les antagonistes de la tuberculose. Influence de l'asthme sur l'origine, le développement et l'évolution de la tuberculose pulmonaire. (*Die Tuberk.*, t. XI, n° 9, 10 sept. 1931.)
- FRANCKEL. — Tuberculose et allergie en cas d'asthme. (*Schw. Médiz. Woch.* t. LXXIV, n° 52, déc. 1934, p. 1.193.)
- FINZI. — Exo-tuberculine allergique et éteinte dans le diagnostic et le traitement spécifique de la tuberculose. (*Revue de la tuberculose*, 5^e série, t. IV, n° 8, oct. 1938.)
- GIRBAL. — L'asthme tuberculeux. (*Paris-Médical*, n° 17, 27 avril 1935.)
- GUINARD. — L'antigène métahylique comme adjuvant dans la thérapeutique de la tuberculose. (*Presse Médicale*, 4 juillet 1935, p. 889-892.)
- JACQUELIN (A.). — Les parentés morbides de l'asthme. (*Rapport au premier Congrès de l'asthme*, Le Mont-Dore, 4-5 juin 1932.)

— Directives en pratique médicale. Terrains et tendances morbides. (Masson, édit., 1935.)

— Les tuberculoses atypiques. (Masson, édit., 1939.)

JACQUELIN et TURIAF. — Bronchites éosinophiliques et bronchites puriformes aseptiques. L'eczéma des bronches. (*Bulletin Médical*, 7 nov. 1931.)

— Asthme et hypersensibilité tuberculinique. (*Bulletin Médical*, 28 déc. 1935, p. 911.)

JACQUELIN (A.) et BONNET. — Les rhino-trachéo-bronchites descendantes anaphylactiques asthmatogènes. (*Paris-Médical*, 20 février 1932.)

JACQUELIN, JOLY, ALDUY. — Asthme et tuberculose. (*Bull. Méd.*, 21 oct. 1933.)

JACQUELIN (A.), TURIAF, BAUDOUIN. — Asthme, états diathésiques et tuberculose atténuée. Contribution à l'étude des hypersensibilités tuberculiniques. (*La Semaine des Hôpitaux de Paris*, 15 juillet 1935.)

JACQUELIN (A.), TURIAF, BAUDOUIN, M^{me} CANS. — Rhinotrachéo-bronchites à répétition et tuberculose atypique. (*Presse Médicale*, 31 déc. 1938, pp. 1.929-1.931.)

JACQUELIN (A.), JOLY, SOULIGNAC. — Les asthmatiques intolérants à l'adrénaline. Asthme et sympathicotonie. (*Le Monde Médical*, 1^{er} janvier 1938.)

JACQUELIN (A.), TURIAF, CORNET. — Le démembrement de l'asthme. (*Bulletin Médical*, 3 juin 1939.)

JACQUELIN (A.), TURIAF, M^{lle} ROTTÉE. — Les Tuberculine-tests. (*Paris-Médical*, 20-27 avril 1940.)

JACQUELIN (A.), JOLY, BRUNEL (M.). — L'asthme et les sels d'or. (*Monde Médical*, 1^{er} février 1939, p. 78.)

JACQUEROD. --- Tuberculinothérapie et antigénothérapie. (*Presse Médicale*, 19 sept. 1931.)

- JUMON. — L'asthme infantile (édit. Maloine).
- KARTAVY et HEBOLD. — Asthme et tuberculose pulmonaire. (*The Amer. rev. of tuberc.*, vol. XXI, n° 5, mai 1930.)
- KOCH (H.). — A propos du problème de la tuberculine. (*Wiener Mediz. Woch.*, n° 8, 18 février 1928, p. 255.)
- KRUSE (M.-L.). — Essais cliniques sur la vaccination de Pönndorf dans la tuberculose. (*Munchen Mediz. Wochen*, n° 8, 25 février 1927, p. 322.)
- KUSS (G.). — Sur la thérapeutique de la tuberculose. (*Société de la tuberc.*, 11 janvier 1931, p. 339.)
- LANDOUZY. — L'asthme, fonction de bacillo-tuberculose larvée. L'attaque d'asthme, phénomène anaphylactique chez les neuro-arthritiques affectés de bacillo-tuberculose fruste. (*Mélanges biologiques*, livre dédié à Ch. Richet, 1912, p. 223.)
- LANGLOIS. — Recherches récentes sur l'asthme des foin. (*Presse Médicale*, n° 73, 1906, p. 583.)
- LING. — Note of the treatment of asthma in children with tuberculin. (*The Lancet*, 1^{er} nov. 1928, p. 972; *The American Rev. of tuberc.*, févr. 1930, n° 2, p. 48.)
- LOWENSTEIN. — La bacillémie tuberculeuse, son retentissement sur la médecine générale. (Leipzig et Vienne, 1936, F. Denticke édit.)
- MAROTTE. — Les bronchites tuberculeuses. (*Thèse Lyon*, 1919.)
- MAY. — Que reste-t-il de la tuberculinothérapie ? (*Thérapie der Gegenwart.*, 76^e année, f. 4, p. 145.)
- MEYER (A.). — La tuberculose à expectoration bacillifère. (*Thèse Paris*, 1935.)
- MULLERN (K.). — Le traitement tuberculinique percutané par Ateban. (*Wiener Med. Woch.*, n° 26, 26 juin 1926, p. 803.)

NÈGRE et BOQUET. — Antigénothérapie de la tuberculose par les extraits méthyliques de bacilles de Koch. (Masson, édit., 1927.)

— *La Presse Médicale*, n° 16, 23 février 1927, p. 245.

PARAF (J.). — L'immunité au cours de la tuberculose. (Masson, édit., 1936.)

PÉRITSSON. — Meilleure voie dans le traitement de la tuberculose en général, et tuberculose pulmonaire en particulier. Indication et technique d'administration de l'allergine. (*Bulletin Médical*, n° 52, 6 août 1938, p. 575; 13 août 1938, p. 591; 20 août 1938.)

PIERY. — De l'asthme tuberculeux. (*Lyon Médical*, 4 mars 1906.)

PIETROPORTE. — *Journal of the American Medical Association*, 15 oct. 1920, p. 1.030.

POHLMANN. — Bronchite asthmatique allergique, symptôme initial d'une tuberculose infiltrante. (*Munchen med. wochenschr.*, n° 48, 25 nov. 1932, pp. 1.916-1.917.)

POINDECKER. — Indication et application du traitement par la tuberculine. (*Wiener klinische woch.*, t. LXII, n° 14, 4 avril 1929.)

ROTTÉE (M^{lle} S.). — La tuberculine-test. Etude critique de sa valeur diagnostique. (*Thèse Paris*, 1939.)

SAENZ. — Quelques considérations expérimentales sur les notions de stérilisation des lésions tuberculeuses et d'extinction de la sensibilité tuberculinique récemment étudiées chez l'homme. (*Presse Médicale*, 27-30 nov. 1940, p. 955.)

SAHLI. — La tuberculinothérapie et le traitement intradermique. (Paris, 1922, Maloine édit.)

SCHROEDER. — Asthme bronchique et tuberculose. (*Immunitats, allergie und infektionskrankheiten*, t. IV, n° 4, 1933, p. 49.)

- SELTHER. — La valeur de la tuberculine pour le diagnostic et le traitement de la tuberculose. (*Deutsch. Med. wochenschr.*, n° 16, 15 avril 1927.)
- SERGEANT et KOURILSKY (R.). — Asthme, périlobulite et ultra-virus tuberculeux. (*La Presse Médicale*, 5 fév. 1930.)
- SIFFLET. — Les formes abortives de la tuberculose pulmonaire. (*Thèse Paris*, 1935.)
- SORGO. — L'action des corps protéiniques et leurs relations avec le traitement général de la tuberculose. (*Mediz. klinik.*, t. XXI, n° 2, 3 et 4, 11-18-25 janvier 1925.)
- SOULIGNAC. — Asthme et sympathicotomie. (*Thèse Paris*, 1937.)
- STORM VAN LEUWEN. — Asthme et tuberculose en relation avec les allergies climatiques. (*British Medical Journal*, 27 août 1927, p. 344.)
- On the tuberculin treatment of bronchial asthma and hay fever. (*The Lancet*, 31 déc. 1921, p. 1.366.)
- THOMAS (M.). — Asthme et tuberculose. (*Thèse Paris*, 1936.)
- TINEL et JACQUELIN (A.). — Sur les modifications circulatoires périphériques au cours de l'accès d'asthme. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 13 mars 1931.)
- UNVERRICHT. — La vaccination de Pönndorf est-elle un procédé sans danger ? (*Mediz. klinik.*, n° 24, 17 juin 1923, pp. 828-829.)
- WILLIS (H.-S.) et JOCZ (Tr.). — Tuberculinotherapy by tuberculin desensitization. (*Amer. Rev. Tubercul.*, 318-328, mars 1939.)

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
PLAN DE L'OUVRAGE	14
HISTORIQUE	15

PREMIERE PARTIE

Les rapports de l'asthme et de la tuberculose

LES MANIFESTATIONS DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE CHEZ LES ASTHMATIQUES.....	22
LES CARACTÈRES DE L'ASTHME TUBERCULEUX.....	30
INTERPRÉTATIONS PATHOGÉNIQUES DE L'ASTHME TUBERCULEUX	34

DEUXIEME PARTIE

Essais de désensibilisation spécifique (La tuberculinothérapie)

INJECTIONS DE TUBERCULINE BRUTE.....	42
OBSERVATIONS	47

Premier groupe :

Asthme survenu chez d'anciens tuberculeux à lésions faiblement évolutives...	47
--	----

Deuxième groupe :

Asthme et séquelles radiographiques de tuberculose abortive.....	52
--	----

Troisième groupe :

Asthme, équivalents et manifestations de la diathèse exsudative associés.....	66
--	----

Quatrième groupe :

Valeur diagnostique et thérapeutique de réaction focale.....	75
APPLICATION CUTANÉE DE TUBERCULINE SUIVANT LA TECHNIQUE DE PONNDORF.....	87
ANTIGÉNOTHÉRAPIE DE L'ASTHME TUBERCULEUX....	99
INCIDENTS DE LA TUBERCULINOTHÉRAPIE.....	105
ACCIDENTS DE LA TUBERCULINOTHÉRAPIE.....	111
CONCLUSIONS	115
BIBLIOGRAPHIE	121